



Nationell riktlinje

2018, uppdaterad 2022

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi i ventrikeln

Arbetsgruppens ordförande:

Rein Seensalu

GHP Stockholm Gastro Center, Sophiahemmet, Stockholm

Arbetsgruppens medlemmar:

Anders Höög, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Gabriele Wurm Johansson, Skånes universitetssjukhus, Malmö (2018)

Olga Bednarska, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping (2022)

Mats Lindblad, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Masami Omae, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (2022)

Denis Nastic, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Weimin Ye, Karolinska Institutet, Stockholm

Innehåll

1. Sammanfattning	2
2. Bakgrund	4
3. Risken för ventrikeltcancer bland patienter med precancerösa förändringar. Vilka patienter bör följas upp?.....	5
4. Hur ställer vi diagnos med endoskopi?	7
5. Histopatologisk diagnostik.....	9
<i>Gradering av atrofisk gastrit</i>	9
<i>Tagställen biopsi</i>	12
<i>Atypi</i>	12
<i>Dysplasi</i>	13
6. Rutiner för uppföljning och handläggning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi.....	14
7. Handläggning av dysplasi ventrikeln	18
8. Diagnostik och handläggning av endokrincells-förändringar i ventrikeln.....	20
<i>Bakgrund</i>	20
<i>Introduktion till neuroendokrina tumörer (NET) i ventrikeln och deras indelning</i>	20
<i>Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit</i>	20
<i>Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom</i>	21
<i>Typ 3: Sporadiskt solitärt ECL-om</i>	21
<i>Rekommendationer för biopsitagning för fastställande av tumörtyp</i>	21
<i>Rekommendationer för uppföljning</i>	22
9. Referenser	23

1. Sammanfattning

I arbetet med att ta fram SGF:s ”Nationella riktlinjer för handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi i ventrikeln” utgick vi ursprungligen från de europeiska riktlinjerna från 2012. Vi uppdaterade då kunskapsläget genom en litteraturgenomgång av publicerade artiklar inom ämnesområdet för perioden 2012-2017 och inkluderade relevant ny data när arbetsgruppen bedömde så nödvändigt. Reviderade europeiska riktlinjer publicerades 2019 och från USA har relevanta riktlinjer och expertutlåtanden i ämnet publicerats 2020 respektive 2021. Därav har en uppdatering av SGF:s riktlinjer från 2018 ansetts nödvändig. Så som i 2018 års version har vi valt att avgränsa de aktuella rekommendationerna till att omfatta den endoskopiska och histopatologiska uppföljningen. I de nu aktualiserade svenska riktlinjerna har även rutiner för uppföljning av neuroendokrina histopatologiska förändringar i ventrikeln, som ofta kan ses i samband med kronisk atrofisk gastrit, uppdaterats.

I det följande ges ett sammandrag av arbetsgruppens rekommendationer (se även flödesscheman, [figur 1](#) och [2](#)):

- Konventionell endoskopi med vanlig vit ljuskälla kan inte säkert särskilja och diagnostisera precancerösa förändringar i ventrikeln
- Kromoendoskopi (konventionell med färglösningar) med förstoring och virtuell kromoendoskopi, sk narrow band imaging (NBI) med eller utan förstoring förbättrar diagnostiken av precancerösa tillstånd/förändringar i ventrikeln. I enlighet med aktuell evidens föreslås kromoendoskopi (konventionell eller virtuell) med förstoring för att detektera precancerösa förändringar. Att använda dessa tekniker rutinmässigt bör vara förbehållet centra med expertkunskaper inom metoderna.
- Minst 2 (och maximalt 4) biopsier tas från vardera antrum och corpus. Dessutom tas en biopsi från själva angulusvecket för adekvat bedömning av kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi.
- Systematisk histopatologisk gradering enligt OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia assessment) är användbart för att identifiera subgrupper av patienter med olika risk att utveckla ventrikelcancer. OLGIM har ersatt atrofibedömningen (OLGA) till att endast bedöma graden av intestinal metaplasi. Den stora fördelen med OLGIM är bättre reproducerbarhet i jämförelse med OLGA och samtidigt bibehållen prediktiv förmåga varför SGF:s arbetsgrupp i första hand rekommenderar användandet av OLGIM.
- Med dagens kunskapsläge är det rimligt att rekommendera att patienter med omfattande kronisk atrofisk gastrit och/eller intestinal metaplasi eller dysplasi i ventrikelslemhinnan, och särskilt om de också har en hereditet för ventrikelcancer (eller mer allvarliga precancerösa slemhinneförändringar) eller tillhör en etnisk grupp med hög risk, bör bli föremål för regelbunden endoskopisk uppföljning. Det behövs dock ytterligare väl genomförda studier

för att belägga kostnadseffektiviteten av en sådan strategi i lågriskregioner som Sverige.

- Patienter med omfattande kronisk atrofisk gastrit och/eller omfattande intestinal metaplasi (OLGIM stadium 3-4) bör rekommenderas endoskopisk uppföljning vart tredje år.
- Patienter med OLGIM stadium 3-4 och med hereditet för ventrikelcancer kan behöva följas upp oftare (varje till vartannat år efter diagnos bör övervägas – se nationellt vårdprogram för ventrikelcancer och information via SFMG).
- För patienter med OLGIM stadium 1-2 och hereditet för ventrikelcancer eller med persisterande *H. pylori* infektion kan endoskopisk uppföljning vart tredje år övervägas.
- Patienter med en mild till moderat kronisk atrofisk gastrit och/eller intestinal metaplasi begränsad till antrum och utan riskfaktorer behöver inte följas upp.
- Om det samtidigt finns en aktiv *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infektion bör man erbjuda patienten eradikationsbehandling.
- Patienter med dysplasier utan en påvisbar slemhinnelesion/makroskopiskt förändrad slemhinna bör bli föremål för en omedelbar noggrann uppföljning med en förnyad gastroskopi med kromoendoskopi av endoskopist med expertkunskap inom metoderna. Om ingen förändring påvisas i biopsier då bör uppföljning av patienter med lågradig dysplasi ske på nytt om 12 månader och av patienter med ursprungligen höggradig dysplasi inom 6 månader. Arbetsgruppen rekommenderar att dessa patienter bör handläggas av centra med speciell kompetens och intresse.
- De med makroskopisk lesion med dysplasi och cancer ska genomgå bedömning av kliniskt tumörstadium (staging) och resektion. Patient som kan vara aktuell för en endoskopisk resektion bör remitteras till centrum med särskild endoskopisk kompetens och erfarenhet för vidare handläggning.
- Endast linjär och nodulär ECL-cells hyperplasi ses ofta som en följd av den hypergastrinemi som uppträder vid kronisk atrofisk gastrit men det saknas idag säkerställt evidens för att dessa endokrincells förändringar skall följas upp.
- ECL-om typ 1 (<1 cm) bör följas upp med intervall om 1 – 2 år och biopsi av sådana ECL-om är en fullgod uppföljning. Hur lång uppföljningsperioden skall vara måste individualiseras då relevanta evidens saknas. Uppföljning och handläggning av dessa patienter bör beslutas på multidisciplinära konferenser avseende endokrina buktumörer.

2. Bakgrund

Trots en minskning av incidensen de senaste decennierna utgör ventrikelcancer den femte vanligaste cancerformen globalt. Sverige har en låg incidens av ventrikelcancer som, förutom för cardia-cancer, minskat markant under åren mellan 1970-2013 (1). I vissa länder och regioner (bl a Japan, Korea, Kina, Taiwan och vissa länder i Sydamerika) och bland vissa etniska grupper i Västvärlden är incidensen av ventrikelcancer dock fortfarande hög och vanligare än t ex esofaguscancer. Den finns dock även indikationer på att incidensen av ventrikelcancer kan komma att öka hos andra grupper än de som tidigare visats utgöra högriskgrupper. I en studie kunde författarna, något överraskande, visa på en ökad incidenstakt av atrofisk gastrit i åldersgruppen 35 – 44 år i norra Sverige, trots en generellt minskande incidens av H.pylori infektion och ventrikelcancer bland svenskar (2). Om en sådan trend med ökad incidenstakt av atrofisk gastrit håller i sig, kan man förvänta sig att den tidigare observerade minskningen av ventrikelcancer kan ha nått sin lägsta punkt och att incidensen istället kan komma att öka inom några decennier i Sverige. Faktum är att en sådan trend har observerats i USA. I en studie där incidensen av ventrikelcancer studerades mellan 1977 och 2006 noterades överraskande en ökande trend bland angloamerikaner mellan 25 och 39 år (3). Denna trend konfirmerades i en uppdaterad publikation baserat på data från 45 nationella cancerregister mellan åren 1995 - 2013 (North American Association of Central Cancer Tumor Registries). En 1.3% beräknad årlig ökning av den åldersstandardiserade incidenstakten av ventrikelcancer påvisades bland angloamerikaner yngre än 50 år (4).

Den intestinala typen av ventrikelcancer anses utvecklas enligt en förutbestämd sekvens, den sk Correa-kaskaden (5) - från kronisk gastrit, via atrofisk gastrit och intestinal metaplasi till dysplasi och cancer. Infektion med H. pylori är generellt accepterad som den vanligaste orsaken till initiering av kaskaden. I länder med hög incidens av ventrikelcancer och där man bedriver en mer aggressiv preventiv diagnostik (Japan och Korea) har man en högre 5-årsöverlevnad av tidiga ventrikelcancer än i Västvärlden. Genom åren har det debatterats huruvida det även i Västvärlden lönar sig att ha en mer systematisk identifiering och screening av patienter med högre risk, dvs de med slemhinneförändringar i ventrikeln som anses vara precancerösa (kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasier). Förutom högre risk att utveckla adenocarcinom i ventrikeln hos vissa etniska grupper finns det andra faktorer (hereditet, H.pylori, utbredning) som kan tala för att uppföljning av precancerösa förändringar även lönar sig i selekterade grupper i Västvärlden. Huruvida en sådan strategi är kostnadseffektiv i en lågrisk region som Sverige är dock ännu inte klarlagd. Histopatologiska förändringar så som kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi är inte helt ovanliga fynd när biopsier tas från ventrikeln i samband med gastroskopi. Under lång tid fanns inga enhetliga rutiner för handläggning av dessa fynd i Sverige. Detta medförde att råd till patienter och remitterande läkare angående handläggning och uppföljning av dessa patienter varierade en hel del, såväl inom endoskopienheter som mellan olika discipliner. Konsekvenserna av avsaknaden av riktlinjer är att patientsäkerheten kan påverkas genom en underlåtenhet att följa upp vissa mer utbredda och allvarliga förändringar. En annan aspekt är att onödiga undersökningar och oklara besked kan bidra till dålig hushållning med

resurser. Även internationellt har det funnits få konsensusdokument som tar ett helhetsgrepp om handläggningen och uppföljningen av dessa förändringar. Genom ett ambitiöst arbete togs europeiska evidensbaserade riktlinjer (6) fram 2012. Dessa uppdaterades 2019 (55) och American Gastroenterological Association (AGA) publicerade 2020 och 2021 kliniska riktlinjer avseende handläggande av intestinal metaplasi i ventrikeln (56) respektive expertutlåtande avseende diagnos och handläggning av atrofisk gastrit (57).

I arbetet med att ta fram SGF:s ”Nationella riktlinjer för handläggning och uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi i ventrikeln” utgick vi ursprungligen från de europeiska riktlinjerna från 2012. Vi uppdaterade då kunskapsläget genom en litteraturgenomgång av publicerade artiklar inom ämnesområdet för perioden 2012-2017 och inkluderade relevant ny data när arbetsgruppen bedömde så nödvändigt. Den nu aktuella uppdateringen av SGF:s riktlinjer har huvudsakligen utgått från de europeiska riktlinjerna från 2019 (s k MAPS II) (55) men också beaktat AGA:s aktuella publikationer inom ämnesområdet (56,57), liksom fördjupning av angränsade och relevant aktuell litteratur när så ansetts nödvändig. Vi har även nu valt att lägga fokus på den endoskopiska och histopatologiska uppföljningen och inte tagit med de europeiska riktlinjernas redovisning av andra icke-invasiva diagnostiska metoder som kan användas för att identifiera utbredningen av atrofisk gastrit. En annan avgränsning som arbetsgruppen valt att göra är att utelämna skrivningar om farmakologiska/dietära behandlingar för att minska risken för progress eller minska prevalensen av precancerösa förändringar i ventrikeln. Det finns idag för lite evidens för att rekommendera sådana behandlingar.

De nu presenterade svenska riktlinjerna innehåller även uppdaterade råd om handläggning och uppföljning av neuroendokrina histopatologiska förändringar i ventrikeln. Därvid har European Society of Gastrointestinal Endoscopy's (ESGE) nya (58) och WHO's uppdaterade (44) riktlinjer tagits i beaktande. Denna breddning av ämnesområdet som görs i SGF:s riktlinjer motiveras av att patologer i sina PAD-svar kan beskriva olika endokrincellsförändringar som ofta ses i samband med kronisk atrofisk gastrit. Arbetsgruppen har bedömt att det även där behövs en vägledning hur dessa svar skall tolkas och omsättas i klinisk praxis.

3. Risken för ventrikelcancer bland patienter med precancerösa förändringar. Vilka patienter bör följas upp?

I en rikstäckande prospektiv studie i Sverige fann man att bland patienter som genomgått gastroskopi med biopsier tagna på kliniska indikationer utvecklade runt 1 av 256 patienter med normal slemhinna, 1 av 85 patienter med gastrit, 1 av 50 patienter med atrofisk gastrit, 1 av 39 patienter med intestinal metaplasi och 1 av 19 patienter med dysplasi slutligen ventrikelcancer inom 20 år (7). Dessa tal kan översättas till en årlig incidenstakt på 0.02% för dem i gruppen med normal slemhinna, 0.06% för gruppen med gastrit, 0.10% för gruppen med atrofisk gastrit, 0.13% för gruppen med intestinal metaplasi och 0.26% för gruppen med dysplasi. En relativt nyligen genomförd studie i USA rapporterade liknande

resultat. Den årliga incidenstakten var 0.07% bland patienter med intestinal metaplasi och 0.77% bland dem med låggradig dysplasi (8).

Författarna skilde inte ut atrofisk gastrit, men rapporterade en övergripande årlig incidenstakt på 0.014% för andra undersökta patienter utan intestinal metaplasi eller dysplasi. I dessa två studier exkluderade båda författarna det första året av uppföljningen för att minimera påverkan av selektionsbias. I en tidigare holländsk studie (9) exkluderade författarna inte det första året av uppföljningen och rapporterade därför en högre årlig incidenstakt (0.10% för atrofisk gastrit, 0.25% för intestinal metaplasi, 0.60% för lågmåttlig dysplasi och 6% för höggradig dysplasi).

Ytterligare riskstratifiering kan uppnås genom att beakta hereditet för ventrikelcancer och etnisk grupp. I en färsk rapport från en svensk nationell kohortstudie demonstrerade man att hereditet för ventrikelcancer (eller andra allvarliga precancerösa förändringar) kan användas för sådan riskstratifiering (10) (gällande hereditär ventrikelcancer finns riktlinjer i Nationellt vårdprogram "Matstrupe- och magsäckscancer" (1) och ytterligare information kan erhållas via Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik (SFMG)). Från tidigare studier vet vi att etnisk tillhörighet modifierar risken för ventrikelcancer ytterligare. Till exempel fann man i den ovan nämnda studien från USA, att latinamerikanskt ursprung ökade risken betydligt för ventrikelcancer (8).

Det har rapporterats att immigranter i Sverige från Finland, Baltikum, Ryssland, andra Östeuropeiska länder, Asien och Sydamerika har en ökad risk för ventrikelcancer (belägen nedom cardia) [11]. Deras barn födda i Sverige har dock en liknande incidens av ventrikelcancer som infödda svenskar [12].

För att kunna sätta uppföljningsinsatser och bedömningen av risken att utveckla ventrikelcancer baserat på histopatologiska fynd i ett bredare perspektiv kan det vara av värde att jämföra med andra gastrointestinala cancertyper som har etablerade program för uppföljning.

I en populationsbaserad studie som genomfördes i Danmark (13) var den årliga incidenstakten för adenocarcinom i esofagus 0.12% för patienter med diagnosen Barretts esofagus (efter exkludering av det första året av uppföljningen), en storleksordning som liknar risken för ventrikelcancer bland patienter med atrofisk gastrit eller intestinal metaplasi. Vid närvaron av låggradig dysplasi ökade den årliga incidenstakten för adenocarcinom i matstrupen till 0.51%, medan den årliga incidenstakten för patienter utan dysplasi var 0.1%.

Prevalensen av kolorektala precancerösa förändringar och incidensen av kolorektalcancer är högre än för ventrikel- och esofaguscancer och adekvat screening med endoskopi minskar incidensen av kolorektalcancer markant. En studie från USA rapporterade nyligen att takten för intervallcancer (cancer i intervallet mellan undersökningarna) kan vara så låg som 0.077% per år (vid 10 års uppföljning) (14). Denna takt kan sänkas till ytterligare till 0.048% om endoskopiundersökningen görs med hög kvalitet.

Sammanfattningsvis behöver förslag om screening för ventrikelcancer bland patienter med precancerösa förändringar i en befolkning med låg-måttlig risk för ventrikelcancer

utvärderas noggrant. Som tidigare nämnts är dock kostnadseffektiviteten av en sådan strategi i en lågrisk region som Sverige ännu inte klarlagd.

Med dagens kunskapsläge är det rimligt att rekommendera att patienter med omfattande kronisk atrofisk gastrit och/eller omfattande intestinal metaplasi eller dysplasi i ventrikelslemhinnan - och särskilt om de också har en hereditet för ventrikelcancer (eller mer allvarliga precancerösa slemhinneförändringar) eller tillhör en etnisk grupp med hög risk - bör bli föremål för regelbunden endoskopisk uppföljning.

Autoimmun gastrit (AIG) påverkar fundus- och corpusslemhinnan och resulterar i att parietalcellmassan ersätts med en atrofisk och metaplastisk slemhinna. AIG kan finnas i 20–30 år innan den kliniska diagnosen perniciös anemi ställs. Tidigare studier har observerat en ökad risk för ventrikel neoplasier (särskilt små neuroendokrina tumörer, sk ECL-om typ 1, se avsnitt 8) inklusive ventrikelcancer bland patienter med perniciös anemi (59,60) men studier som undersökte sambandet mellan förekomst av parietalcellantikroppar och risk för ventrikelcancer visade motstridiga resultat (61,62). I de tidigare nämnda kohortstudierna med perniciös anemi observerades genomgående att den största cancerrisken föreligger under det första året efter diagnos (59,60). Därför är det rimligt att utföra en endoskopisk undersökning inom 6-12 månader från diagnos av (eller vid misstanke om) perniciös anemi. Hur och när patienter specifikt med AIG ska följas upp med gastroskopi är dock inte klart. Vi rekommenderar att dessa patienter bör följas upp i enlighet med svårighetsgraden av atrofisk gastrit, dvs i linje med rekommendationerna för uppföljning enligt OLGIM-stadieindelning (se avsnitt 5).

4. Hur ställer vi diagnos med endoskopi?

- Konventionell endoskopi med vanlig vit ljuskälla (white light endoscopy) kan inte säkert särskilja och diagnostisera precancerösa förändringar i ventrikeln.
- Kromoendoskopi (konventionell med färglösningar) med förstoring och virtuell kromoendoskopi, sk narrow band imaging (NBI), med eller utan förstoring förbättrar diagnosen av precancerösa förändringar i ventrikeln.
- Diagnostisk gastroskopi vid kartläggning och uppföljning av precancerösa förändringar i ventrikeln kräver en högkvalitativ undersökning och ska alltid inkludera biopsitagning från ventrikeln.

Idag sker diagnostiken av precancerösa förändringar i ventrikeln vanligen genom slumpmässig biopsitagning från antrum och corpus för att kunna bedöma utbredning och allvarlighetsgraden av slemhinneförändringar (kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasier). Det finns dock en risk att kliniskt relevanta förändringar kan missas eftersom förändringarna är multifokala. Genom åren har man sökt efter metoder att optimera den endoskopiska diagnostiken i ambitionen att, utifrån den makroskopiska bilden av ventrikelslemhinnan, rikta biopsitagningen för att minimera underdiagnostik.

Gällande gastrit, oavsett genes, är endoskopi med enbart vanlig vit ljuskälla ingen pålitlig metod för att kunna ställa diagnos (15,16). Små noduli i antrum lär vara det enda endoskopiska tecknet med ett högt positivt prediktivt värde (>90%) för H. pylori-infektion,

men förekommer dock – förutom hos barn – bara hos minoriteten av patienter med H. pylori-gastrit (17-19).

Även vid kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi är diagnostik med endoskopi och vanlig vit ljuskälla en dålig metod. Frånvaro av gastriska slemhinneveck och förekomst av synliga kärl i ventrikelslemhinnan indikerar svår atrofi, men med relativt låg sensitivitet (20). Intestinal metaplasi kan ses som tunna vita inlagringar (21) - värdet av detta eller andra endoskopiska tecken för diagnosen intestinal metaplasi är dock fortfarande inte fastställt. En förutsättning för diagnostik av subtila makroskopiska förändringar i ventrikeln är att själva gastroskopi är högkvalitativ. I detta begrepp ingår att man ska ha en ypperlig visualisering av slemhinnan, vilket bland annat kräver adekvat gasdistention, renspolning av slemhinnan och tillräcklig bedömningstid. Skumdämpande och mykolytiska medel, såsom simethicon och 1%-ig N-acetylcystein, kan användas som tillägg till vattenspolning för att optimera inpektion av ventrikelslemhinnan. Enligt ESGEs riktlinjer bör en högkvalitativ gastroskopi ta minst 7 minuter från intubation till extubation, exklusive biopsitagning, och dokumentation av procedurtiden anses utgöra ett nyckelprestationsmått. Fotodokumentation av fundus/cardiaområdet, curvatura minor och major av antrum och corpus, incisura samt pylorus, liksom av alla avvikande områden, bör göras.

En vision har varit att utveckla säkra och validerade endoskopiska metoder för att på sikt kunna ersätta den slumpmässiga biopsitagningen och istället göra riskevalueringar baserat på den makroskopiska slemhinnebilderna. Olika endoskop med förfinade tekniska lösningar och infärgningsmetoder (kromoendoskopi) har lanserats i syfte att bl a förbättra diagnostiken av precancerösa förändringar. Det finns motstridig evidens för huruvida moderna endoskop med vitt ljus och hög upplösning är mer pålitliga för att upptäcka inflammation i ventrikelslemhinnan, atrofi och metaplasi, särskilt om det handlar om lindrig atrofi eller metaplasi (22). Idag används ofta begreppen konventionell och virtuell kromoendoskopi för två av de mest utvecklade metoderna för bättre makroskopisk evaluering av slemhinnan i mag-tarmkanalen. Den konventionella kromoendoskopin avser användandet av olika färglösningar medan den virtuella ofta avser narrow band imaging (NBI). Studier med NBI med eller utan hög upplösning har kunnat påvisa specifika förändringar (vit-blå linjer/light blue crests, tubulovillöst slemhinne-mönster eller små vita ogenomskinliga fält, sk white opaque fields) med relativt hög prediktivitet för intestinal metaplasi. Det finns data som talar för att erfarna endoskopister med hjälp av en ny generation av NBI med förstoring kan detektera extensiv atrofi/intestinal metaplasi utan biopsitagning. Riktade biopsier med hjälp av NBI ökade träffsäkerheten (63). Däremot var träffsäkerheten av NBI metoden betydligt sämre i händerna på mer erfarna endoskopister. Idag finns ett klassifikationssystem för NBI utvecklat (Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia, EGGIM). Det är ett endoskopiskt system för bedömning av risk av förekomst av intestinal metaplasi, vilket kan underlätta riktad biopsitagning för histopatologisk bedömning (64,65). Gränsvärdet av EGGIM >4 poäng kan identifiera 89% av patienter med OLGIM III/IV. Precisionen av virtuell kromoendoskopi och användandet av EGGIM klassifikationen är validerat på akademiskt centra och med mycket erfarna endoskopister och således avhängig endoskopistens erfarenhet och kompetens. I SGF:s riktlinje 2018 blev bedömningen att innan NBI kan få ett bredare genomslag krävs

kontrollerade studier för att validera och förankra ett klassificeringssystem (23). Nu finns således ett klassificeringssystem framtaget men det kräver utbildning och träning av endoskopister och även valideringstudier som visar att det är användbart på endoskopienheter generellt och inte bara på specialintresserade centra med hög kompetens och erfarenhet av NBI (56).

Några studier föreslår att konventionell kromoendoskopi, särskilt med förstoring, underlättar att identifiera förändringar med intestinal metaplasi och dysplasi. Nyare studier visar på en högre noggrannhet att diagnostisera dessa förändringar med kromoendoskopi, med metylenblått eller andra färglösningar, som indigokarmin, ättiksyra eller hematoxylin (24-27).

I enlighet med aktuell evidens föreslås i första hand konventionell kromoendoskopi med förstoring för att detektera precancerösa förändringar alternativt virtuell kromoendoskopi i vana händer. Då metoderna kräver erfarenhet och är resurskrävande rekommenderas att dessa tekniker för mer avancerad kartläggning av precancerösa förändringar i ventrikeln, bör vara förbehållna erfarna endoskopister med expertkunskap i metoderna.

5. Histopatologisk diagnostik

Gradering av atrofisk gastrit

Det uppdaterade Sydney-systemets nomenklatur har i många år använts för att rapportera och klassificera gastrit (28). Trots att systemet ledde till standardisering av gastritrapportering finns fortfarande problem med subjektiv och personlig stil i histologirapporteringen (29,30) och systemet är inte avsett som en prediktiv markör för ventrikelcancerrisk. Det är dessutom svårt för kliniskt verksamma att uppfatta risk för cancer med PAD-svar som ”multifokal lindrig atrofisk gastrit” eller ”antrum predominant måttlig H. pylori associerad akut gastrit med lindrig antral intestinal metaplasi”. Detta gör det svårt att systematiskt försöka identifiera låg- eller högriskpatienter som lämpliga kandidater för endoskopisk uppföljning.

I enlighet med europeiska riktlinjer (6,55) samt European Society of Pathology (ESP) kan standardiserade system för histopatologisk gradering av atrofigraden alternativt av intestinal metaplasi i ventrikelbiopsier användas för att kategorisera risken att progrediera till ventrikelcancer och indirekt användas som markör för att etablera lämpliga patientgrupper för endoskopisk uppföljning samt även uppföljningsfrekvensen. De två mest använda systemen är OLGA (operative link for gastritis assessment) samt OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia).

OLGA (31,32) graderar atrofigraden i både antrum och corpus av både metaplastiskt och icke- metaplastisk atrofi. Icke-metaplastisk atrofi definieras som nedsatt mängd körtlar/körtelgrenar som inte fullt når ner till botten av muscularis mucosae. Metaplastisk atrofi definieras som gastriska körtlar som ersatts av körtlar av annan cellkomponent som normalt sett inte ses på platsen (vanligtvis av intestinala körtlar, intestinal metaplasi).

Därefter graderas atrofigraden i procentsatser (ingen atrofi = 0% = score 0, lindrig = 1-30%

atrofi = score 1, måttlig = 31-60% = score 2, grav = >60% = score 3). Score-poängen sammanställs (antrum score + corpus score) sedan till ett stadium (1-4). OLGA-systemets fördelar ligger i en omfattande heltäckande atrofigradering samt en god korrelation mellan stadieskalan till en ökande risk för ventrikeltcancer (33). Nackdelarna är dock att kraven på biopsikvalité är höga; dels måste hela mukosan vara fullt representerad, dels måste det finnas gott om material i synnerhet vid bedömning av atrofi i antrum. Det största problemet ligger dock i låg reproducerbarhet av att bedömningen av atrofi i antrum, där antalet körtlar i normalfallet är lågt (samt till mindre del även i corpus), dras med mycket låg överensstämmelse patologer emellan (34-36). Om man därtill lägger till en gradering i procentsatser vid bedömning av atrofi blir risken hög för subjektiva bedömningar.

OLGIM är lik OLGA men har ersatt den fullständiga atrofi-bedömningen till att endast bedöma graden av intestinal metaplasi (37). Istället för procentsatser använder man sig av det uppdaterade Sydney systemets VAS-skala ([Bild 1](#)) för att bedöma metaplasigraden (28).

Graderingen är fördelat enligt VAS-skalan i normalt = score 0, mild = score 1, måttlig = score 2, grav = score 3. Därefter använder man sig av samma tabell som OLGA (antrum score + corpus score) för att komma fram till intestinal metaplasi stadium.

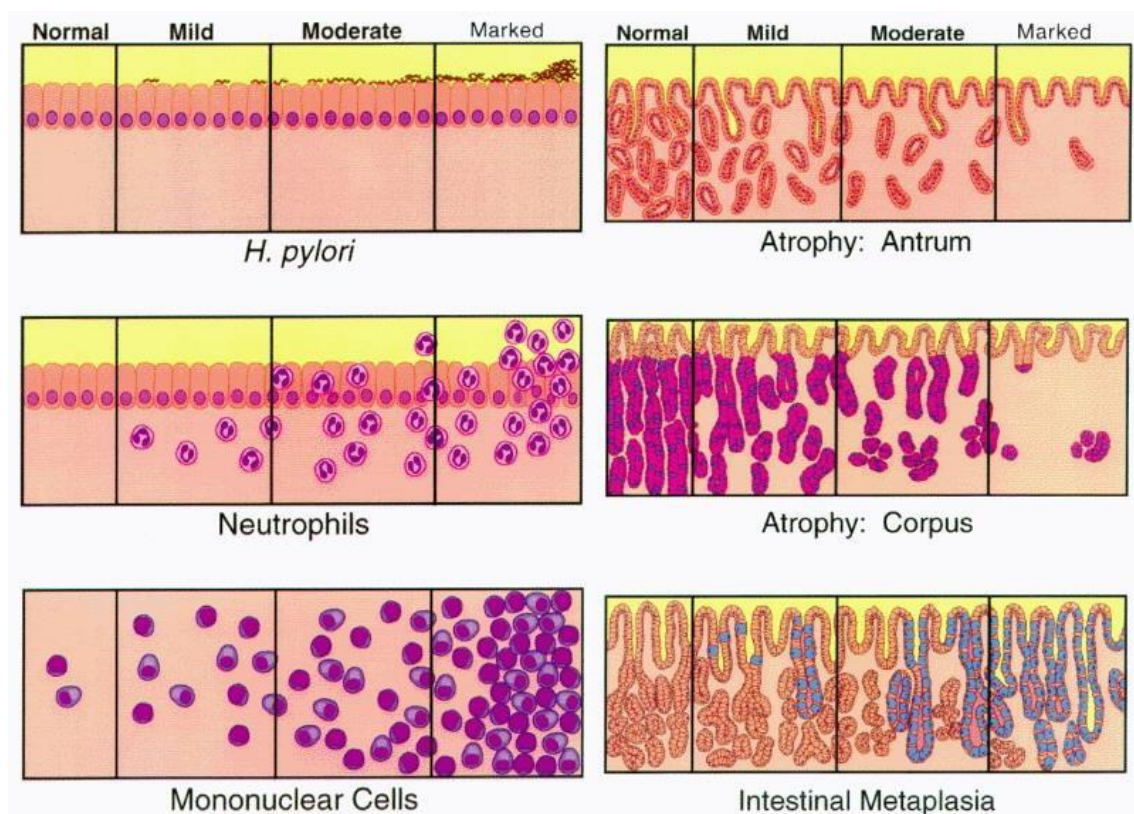


Bild 1. Uppdaterade Sydney klassifikationens VAS skala för bedömning av gastrit.

Källa: Dixon M et al (28), Wolters Kluwer Health, Inc.

Den stora fördelen med OLGIM är bättre reproducerbarhet i jämförelse med OLGA och samtidigt bibehållen prediktiv förmåga (36-38). Därtill följer OLGIM Correa-kaskaden där atrofisk gastrit så småningom leder till intestinal metaplasi vilken kan utveckla dysplasi och

så småningom ventrikelcancer (5). Antalet patienter som graderas i Stadium 3-4, och därmed behöver regelbundna kontroller, blir färre i OLGIM jämfört med OLGA i och med att endast graden av intestinal metaplasi, nästa steg i carcinogenesen, stadiindelade. På grund av detta resulterar OLGIM i en mindre och mer väldefinierad subgrupp av patienter med ökad risk för ventrikelcancer.

Både OLGIM och OLGA graderar både lesionens utbredning ("extent", genom spridda biopsier) och allvarlighetsgrad ("severity") i enskild biopsi. Dessa vägs samman till ett slutstadium.

Stadium 3-4 indikerar en ökad risk för ventrikelcancer och bör följas upp ([tabell 1](#)). I dessa riktlinjer används "omfattande" som sammanfattande term för såväl utbredda som uttalade förändringar.

IM Score		Corpus			
		Ingen IM (Score 0)	Mild IM (Score 1)	Måttlig IM (Score 2)	Grav IM (Score 3)
Antrum (inklusive incisura angularis)	Ingen IM (Score 0)	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 2
	Mild IM (Score 1)	Stadium 1	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
	Mild IM (Score 1)	Stadium 2	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
	Grav IM (Score 3)	Stadium 3	Stadium 3	Stadium 4	Stadium 4

Tabell 1. OLGIM stadiindelning. IM = intestinal metaplasi. Gråtonade stadier (stadium 3-4) bör enligt rekommendationerna följas upp.

Inkomplett intestinal metaplasi tas upp som en riskfaktor både i de reviderade europeiska riktlinjerna, MAPS II (55) och i bakgrundsmaterialet till riktlinjerna för handläggning av intestinal metaplasi framtagna i regi av AGA (56).

Intestinal metaplasi delas in två grundtyper som går att särskilja rent morfologiskt:

- Komplett intestinal metaplasi (typ I IM): Väl definierade bågarceller som omgärdas av cylindriska "tunntarms-typ" av enterocyter med avlånga celler med eosinofil cytoplasma, en definierad borstbräm på ytan samt i de flesta fall Paneth-celler mot basen.
- Inkomplett intestinal metaplasi (typ II och III IM): "kolon-typ" av slemhinna med oregelbundna mucindroppar av olika storlekar, inte lika välmarkerade som i komplett IM. Enterocyter med mer basofil cytoplasma och frånvaro av tydliga Paneth-celler. Inkomplett metaplasi delas sedan in ytterligare i typ II och III inkomplett IM med hjälp

av histokemisk färgning (AB-HID, Alcian Blue high iron diamine) för att kategorisera uttrycket av mucin (sialomucin eller sulfomucin uttryck eller både och).

Subtypning av intestinal metaplasi har genom åren dock varit kontroversiellt (66,67), och man har i de europeiska riktlinjerna MAPS II (56) avrått från användningen. Trots nyligen genomförda metanalyser (68,69) som påvisar skillnader i risk för att utveckla cancer och pre-cancerösa lesioner för olika typer av intestinal metaplasi används inte subtypningen således som regel i rutindiagnostiken. Detta beror dels på reproducerbarhetsproblem, dels på grund av att krävande histokemiska färgningar (AB-HID) inte används rutinmässigt i svenska laboratorier. Tills det är klargjort vilka skillnaderna och riskerna med olika typer av intestinal metaplasi är, och hur dessa påverkar möjlig behandling och uppföljning avråds från subtypning av intestinal metaplasi i rutindiagnostik.

Tagställen biopsi

Frågan om antalet biopsier som behövs för att bedöma graden av intestinal metaplasi i ventrikeln är kontroversiell. Ett brett utbud av studier (38-42) med olika metoder kokar ner till följande; antalet biopsier och antalet biopsitagställen styrs till stora delar av populationen. I en högrisk-population behövs mindre antal biopsier för diagnostik än i en låg-risk-population. Det uppdaterade Sydney-systemet verkar följa en gyllene mellanväg, för riktad atrofidiagnostik enligt OLGIM tas biopsier från minst 5 platser i ventrikeln; 2 i antrum (minor- och majorsidan), 1 från incisura angularis (angulusvecket) samt 2 från corpus (minor- och majorsidan) (28). Detta för att kunna kartlägga utbredningen av intestinal metaplasi samt att direkt få inblick över området där intestinala metaplasin brukar starta (gränsen mellan corpus och antrum, vid incisura) (43). Vid OLGIM stadiindelning räknas biopsierna från antrum och incisura samman till en antrum score och corpus biopsierna räknas samman till corpus score.

Om det vid gastroskopi påträffas makroskopiska lesioner som misstänks vara neoplastiska skall dessa naturligtvis även biopsieras enligt gällande rutiner.

Atypi

Som en strikt diagnostisk term används atypi som ett sätt att beskriva cytologisk eller arkitektonisk bild som avviker från det normala. Historiskt sett har termen använts för att beskriva lesioner som har vissa histologiska drag av precanceröst/neoplastiskt epitel men inte riktigt bedöms uppfylla kriterierna för precancerös lesion/äkta neoplasi. Det har varit ett sätt att varna för en möjlig underliggande neoplasi som det saknas säkra bevis för i bedömbara biopsier. Eftersom termen saknar generell definition patologer emellan vill WHO (44) att man undviker termen inom gastrointestinal patologi och istället använder sig av ”indefinite for intraepithelial dysplasia” (obestämbart för dysplasi, se nedan). I PAD bör resonemanget om varför atypin bedöms otillräcklig för dysplasidiagnos stå med.

Dysplasi

Enligt WHO 2019 (39,44) bör rapportering av samtliga ventrikelbiopsier innehålla information om precancerösa lesioner som WHO delar in i tre kategorier:

1. Negativ för dysplasi: Kategori som innehåller inflammatoriska, reaktiva eller metaplastiska processer. Alla former av cellförändringar som avviker från normala cellbilden, som inte bedöms som neoplastiska innefattas inom denna kategori. Vid beskrivning av icke-neoplastisk atypi bör det alltid beskrivas vad man tolkar att atypin beror på (t ex inflammation, regeneration eller hyperplasi).
2. Obestämbar för dysplasi ("indefinite for dysplasia"): Kategori som omfattar svårbedömda fall där det är svårt att skilja mellan neoplastisk och icke-neoplastisk atypi. Ofta föreligger försvårande omständigheter, såsom kraftig akut inflammation eller hyperplastisk process i anslutning till sår, som gör det svårt att skilja mellan en reaktiv atypi och neoplas. Problemet kan ibland lösas genom nedsnittning av preparatet eller nya biopsier vid tidpunkt då orsaken till en reaktiv atypi tros ha försvunnit (såsom sårhäkning, eller minskad inflammation). Noteras bör att i områden med intestinal metaplasi förekommer ofta hyperproliferativ metaplasi vid reaktiv påverkan som morfologiskt ibland kan vara omöjlig att skilja från äkta neoplas. Vid reaktiva cellförändringar i intestinalt epitel ses dessa avta mot ytan och vara mer uttalade mot basen av epitelet.
3. Dysplasi: Kategori med fall som är otvetydigt neoplastiska och icke-invasivt växande. Delas upp i:
 - a) Låggradig dysplasi: Definieras som lindrig arkitektonisk oordning. Mild till måttlig cellatypi (pleomorfism, hyperkromasi, ökad kärn-till-cytoplasma ratio) som definieras som avlånga polariserade basalt ställda kärnor med mild till måttlig mitotisk aktivitet. För polyploitt växande lesioner kan termen låggradigt adenom användas.
 - b) Högradig dysplasi: Neoplastiska celler som vanligtvis är kubiska med en hög kärn-till-cytoplasma ratio, prominenta nukleoler, mer uttalad arkitektonisk oordning samt rikligt med mitoser/atypiska mitoser. Kärnorna når ut till luminala delen av cellen och ses med polaritetsförlust. För polyploitt växande lesioner kan termen högradigt adenom användas.

I ventrikeln är majoriteten av dysplasierna av intestinal fenotyp (44) och liknar kolonadenom med täta tubulära körtlar med atypiska cylindriska celler med kärnöverlapp, hyperkromatiska pleomorfa kärnor med pseudostratifiering. Utmognad mot ytan saknas. Den mindre vanliga intraepiteliala dysplasin är av gastrisk fenotyp (foveolär- eller pylorus-typ) i vilken cellerna är mer kubiska med en klar eller eosinofil cytoplasma. Dessa två typer kan ofta åtskiljas med hjälp av immunhistokemi (CDX2, CD10, Muc2, Muc5AC, Muc6).

Vidare finns intramukosal invasiv neoplas/intramukosal cancer som skiljer sig från högradig dysplasi genom dels en desmoplastisk reaktion kring körtlarna och dels genom mer komplex arkitektonisk störning, med täta körtelformationer (back-to-back mönster, kribiforma mönster) och intraluminal nekros. Körtlarna ses per definition bara inom lamina

propria, så tillvida att om tumören invaderar bortom lamina propria är kriterierna för invasiv cancer uppfyllda.

6. Rutiner för uppföljning och handläggning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi

Följande punkter sammanfattar rekommendationerna för uppföljning av kronisk atrofisk gastrit, intestinal metaplasi och dysplasi. Sammanfattningen baseras på de europeiska riktlinjerna. I de fall arbetsgruppen har modifierat de europeiska rekommendationerna motiveras detta i en separat kommentar.

- Med konventionell endoskopi med vit ljuskälla kan man inte differentiera eller diagnostisera precancerösa förändringar eller lesioner med tillräckligt hög träffsäkerhet. För att makroskopiskt bättre diagnostisera dessa förändringar, och bedöma utbredningen, rekommenderas konventionell kromoendoskopi (med färglösningar) med förstoring alternativt virtuell kromoendoskopi, sk narrow band imaging (NBI) teknik med eller utan förstoring. Båda metodernas precision är starkt avhängiga endoskopistens kompetens och erfarenhet

Kommentar: I enlighet med aktuell evidens föreslås kromoendoskopi (konventionell alternativt virtuell) med förstoring för att detektera precancerösa förändringar. Att använda denna teknik rekommenderas i dagsläget centra med expertkunskap i metoderna

- Minst 2 (och maximalt 4) biopsier tas från vardera antrum (3 cm proximalt om pylorus från curvatura major och curvatura minor) och corpus (från mellersta delen av curvatura major och från curvatura minor, 4 cm proximalt om angulusvecket). Dessutom tas en biopsi från själva angulusvecket för adekvat bedömning av kronisk atrofisk gastrit och/eller intestinal metaplasi. Biopsierna från antrum och angulusvecket (rör 1) respektive corpus (rör 2) bör placeras i separata rör och märkas med angivande av tagstället. Rutinmässigt bör ytterligare biopsier tas, i separata rör, från eventuella misstänkta neoplastiska lesioner.

Kommentar: De europeiska riktlinjerna rekommenderar minst två biopsier från antrum och corpus men enligt det uppdaterade Sydneysystemet för riktad diagnostik bör biopsier tas från minst fem olika tagställen i ventrikeln enligt ovan.

- Systematisk histopatologisk gradering enligt OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia assessment) kan, i första hand, vara användbart för att identifiera subgrupper av patienter med olika risk att utveckla ventrikelcancer och rekommenderas framför OLGA (operative link for gastritis assessment).

Exempel på riskpatienter är de med omfattande förändringar (dvs uttalad atrofi och/eller intestinal metaplasi i både antrum och corpus).

Kommentar: De europeiska riktlinjerna tar inte fullt ut ställning till om OLGA eller OLGIM bör användas. OLGIM har ersatt den fullständiga atrofibedömningen (OLGA) till att endast bedöma graden av intestinal metaplasi. Den stora fördelen med OLGIM är bättre reproducerbarhet i jämförelse med OLGA och samtidigt bibehållen prediktiv förmåga varför SGF:s arbetsgrupp i första hand rekommenderar användandet av OLGIM.

- Hereditet för ventrikelcancer är en viktig riskfaktor som bör beaktas vid uppföljningen av precancerösa förändringar i ventrikeln (se även det nationella vårdprogrammet (1)). Även etnicitet är av betydelse för riskbedömning. Däremot har man inte kunna påvisa att ålder, kön eller H. pylori virulens faktorer (CagA positiva stammar) eller genetiska variationer hos värden är av avgörande betydelse för den kliniska handläggningen och uppföljningen av precancerösa slemhinneförändringar/ lesioner i ventrikeln.

Kommentar: Med dagens kunskapsläge är det svårt att ge tydliga rekommendationer för uppföljning av patienter med mindre omfattande kronisk atrofisk gastrit/ intestinal metaplasi (OLGIM stadium 1 och 2) och andra riskfaktorer. De europeiska riktlinjerna har inte lagt tonvikt på etnicitet som en riskfaktor som bör beaktas. Arbetsgruppen anser dock att det finns belägg för att man i riskbedömningen, utöver hereditet, även bör beakta om patienten tillhör en högriskgrupp utifrån etnicitet (se vidare [avsnitt 3](#)).

- Patienter med omfattande kronisk atrofisk gastrit och/eller omfattande intestinal metaplasi (OLGIM stadium 3-4) bör rekommenderas endoskopisk uppföljning vart tredje år. Det behövs dock ytterligare väl genomförda studier för att belägga kostnadseffektiviteten av en sådan strategi i en lågrisk region som Sverige.
- Patienter med OLGIM stadium 3-4 och med hereditet för ventrikelcancer kan behöva följas upp oftare (varje till vartannat år efter diagnos bör övervägas – se nationellt vårdprogram för ventrikelcancer och information via SFMG).
- För patienter med OLGIM stadium 1-2 och hereditet för ventrikelcancer eller med persisterande H. pylori infektion kan endoskopisk uppföljning vart tredje år övervägas.

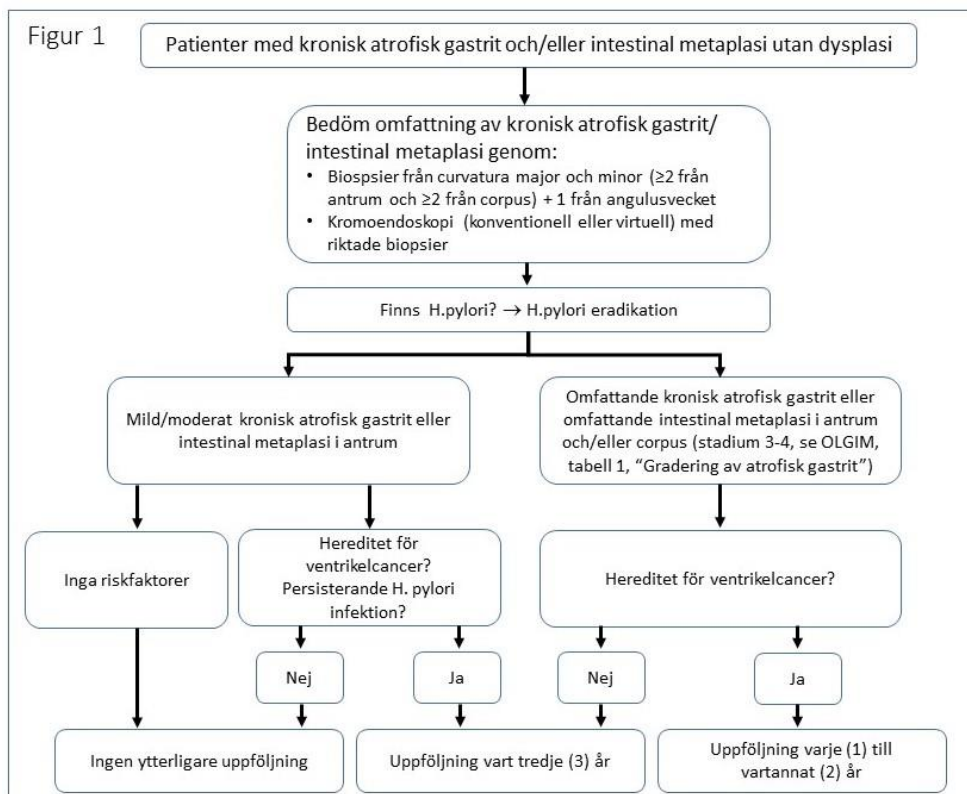
Kommentar: De europeiska riktlinjerna öppnar upp för möjligheten att patienter med autoimmun gastrit kan följas upp vart 3-5 år och att subtypning av intestinal metaplasi (IM) kan vara av värde. Samtidigt är graden av evidensen låg för sådana råd och man avråder även för rutinmässig subtypning av IM. Arbetsgruppen anser det rimligt att även patienter med autoimmun gastrit följs upp som övriga patienter med kronisk atrofisk gastrit/intestinal metaplasi, dvs baserat på OLGIM stadiindelning (se text [sid 10](#)) och att man inte rutinmässigt subtyper IM (se text [sid 11](#)).

- Patienter med en mild till moderat kronisk atrofisk gastrit och/eller intestinal metaplasi (OLGIM stadium 1-2) begränsad till antrum och utan riskfaktorer behöver inte följas upp.
- Om det samtidigt finns en aktiv *H. pylori* infektion bör man erbjuda patienten eradikationsbehandling för att minska risken för utveckling av dysplasi och cancer.

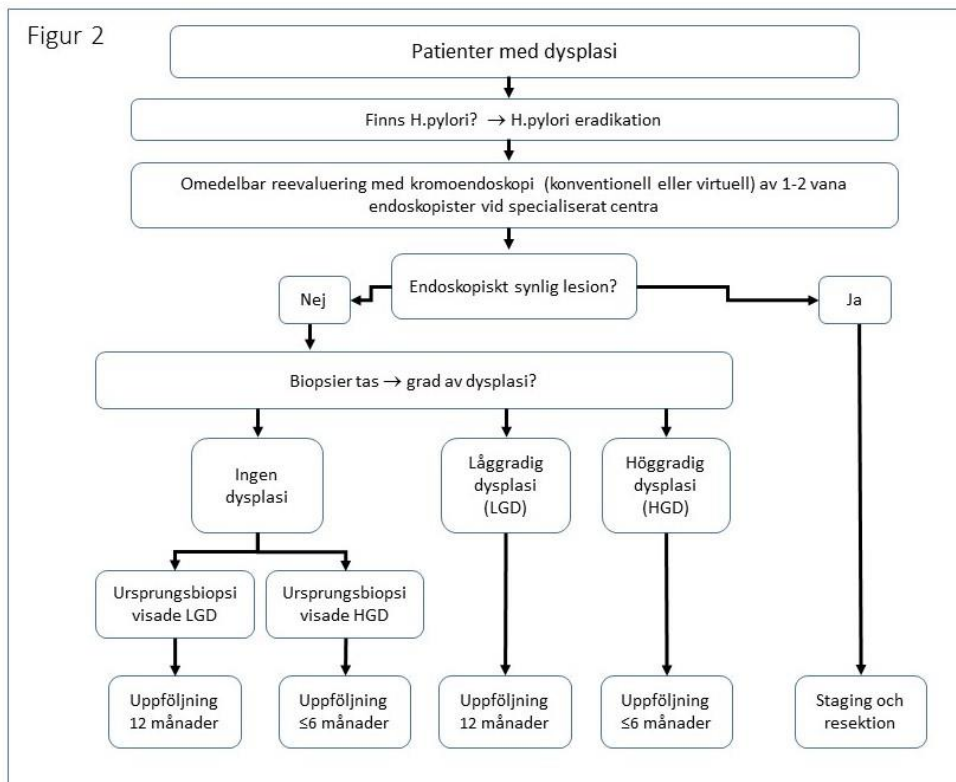
Kommentar: H. pylori eradikation leder till utläkning av icke-atrofisk gastrit. Huruvida H. pylori eradikation vid utvecklad kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi minskar risken för ventrikeltumor är oklart. Rekommendationen att eradikera en aktiv H. pylori infektion enligt ovan följer internationella riktlinjer.

- Patienter med dysplasier utan en påvisbar slemhinnelesion/makroskopiskt förändrad slemhinna bör bli föremål för en omedelbar och noggrann uppföljning med en förnyad gastroskopi med kromoendoskopi (konventionell eller virtuell) av endoskopist med expertkunskap inom metoderna. Om ingen förändring påvisas då bör uppföljning av patienter med lågradig dysplasi ske på nytt om 12 månader och av patienter med höggradig dysplasi inom 6 månader
- De med makroskopisk lesion med dysplasi och cancer bör remitteras till specialiserat centra/regionala centra för vidare utredning för stadiindelning och ställningstagande till resektion.

Kommentar: Handläggandet av patienter med dysplasier kräver ofta kapacitet för en mer noggrann kartläggning, avancerad endoskopi (både vad gäller teknisk utrustning och mer avancerade endoskopiska metoder) samt erfarenhet av handläggande. Sammantaget rekommenderar arbetsgruppen att dessa patienter bör handläggas av centra med speciell kompetens och intresse.



Figur 1. Flödesschema för föreslagen handläggning och uppföljning av patienter med kronisk atrofisk gastrit och intestinal metaplasi. Med omfattande avses att förändringarna är såväl uttalade som utbredda enligt den histopatologiska graderingen (se [avsnitt 5](#))



Figur 2. Flödet för handläggning av patienter med dysplasi (se vidare [avsnitt 7](#) "Handläggning av dysplasi i ventrikeln").

7. Handläggning av dysplasi ventrikeln

Korrekt diagnos och gradering av dysplasi är avgörande eftersom det speglar risken för utveckling av cancer, synkron cancer lokalt eller metakron cancer på annan plats i ventrikeln. Om det finns tveksamheter gällande förekomst, eller grad av dysplasi, särskilt vid inflammation och små biopsier bör nya biopsier tas och sekundärgranskning av subspecialiserad patolog ska övervägas.

Lesioner beskrivs med lokalisation och utbredning samt dokumenteras gärna med många olika digitala foton, både i vitt ljus och NBI. Lesioner bör också klassificeras enligt Paris-klassifikationen (45) (se [figur 3](#)) som är en beskrivning av den endoskopiska, makroskopiska bilden där de olika kategorierna har en association till invasionsdjup med implikationer på risk för lymfkörtelspridning, prognos och behandling (46). Lesioner som klassificeras som Paris IIc och III har en högre sannolikhet för djupare engagemang i submucosan jämfört med till exempel Paris IIa. En lesion som beskrivs som 0-III kan invadera så djupt i submucosan att den därför inte går att resekeras radikalt med endoskopi. Kromoendoskopi (konventionell alternativt virtuell) med förstoring kan ytterligare förbättra den diagnostiska precisionen (se [avsnitt 4](#) angående fördelar och begränsningar med olika endoskopiska metoder). Viktigast är det ”tränade ögat” med erfarenheter av att detektera tidiga lesioner vid endoskopi.

Patienter med lågradig dysplasi (LGD) utan endoskopiskt avgränsad lesion bör följas upp med ny högkvalitativ endoskopi, kromoendoskopi och biopsering. Om inte LGD kan bekräftas vid den uppföljande endoskopin görs ändå en ny endoskopisk kontroll om 12 månader. Det är dock oklart hur länge fallet ska följas om LGD fortsatt inte bekräftas. Man bör beakta att lesioner kan ändra karaktär och kan vara multifokala, varför progress till cancer inte kan uteslutas. Om den omedelbara uppföljningen med kromoendoskopi av en patient med höggradig dysplasi (HGD) inte kan bekräftas bör ny uppföljning ske om 6 månader. Handläggning av dysplasi rekommenderas ske på centra med speciell kompetens och intresse (se vidare nedan).

Vid endoskopiskt avgränsad lesion med LGD i biopsi ska endoskopisk resektion övervägas för att få en mer precis histologisk diagnos då den kan uppgraderas till HGD eller cancer. Patient som kan vara aktuell för en endoskopisk resektion bör remitteras till centrum med särskild endoskopisk kompetens och erfarenhet för vidare handläggning. Med hänsyn till metakron neoplasia bör patienter som genomgått radikal resektion av LGD följas upp med årlig endoskopi.

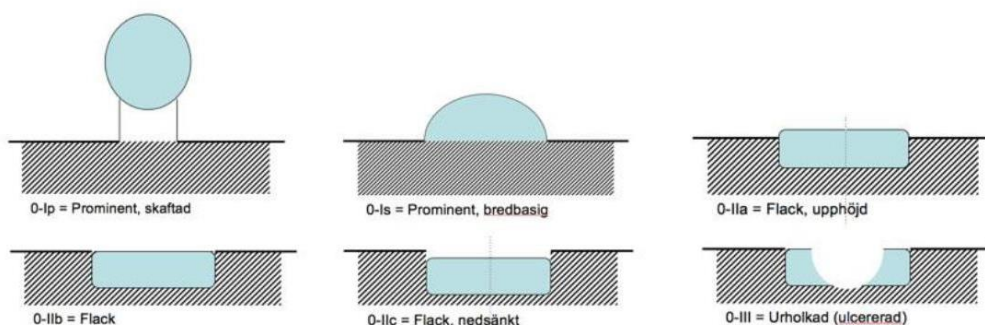
Patienter med biopsier talande för HGD eller cancer skall remitteras till centrum med särskild kompetens och erfarenhet för vidare handläggning enligt gällande vårdprogram (1) där detaljer går utanför vad som kan avhandlas i dessa aktuella SGF:s riktlinjer.

Handläggningen kan innebära re-evaluering av befintlig histologi av subspecialiserad patolog och ny endoskopisk kartläggning (det rekommenderas att evalueringen av slemhinnan vid HGD bör göras av två erfarna endoskopister) med biopsering samt radiologi följt av diskussion och beslutsrekommendation vid multidisciplinär terapikonferens.

Handläggningen beror bland annat på lesionens invasionsdjup, differentieringsgrad och storlek. Vanligen rekommenderas att endoskopiskt synliga lesioner med HGD eller ytlig

cancer genomgår endoskopisk resektion för att i bästa fall uppnå en botande radikal resektion alternativt en resektion som ger upphov till mer evaluerbart histologiskt material. Endoskopisk resektion har etablerats som en effektiv, minimalinvasiv behandling av tidig gastrointestinal neoplas. Dessa lesioner är begränsade till de ytliga skikten av GI-kanalens vägg och innebär låg risk för spridning av neoplasin till lymfkörtlar. Endoskopisk mukosal resektion (EMR), är en relativt enkel resektionsteknik där en vätskelösning injiceras i det submukosala skiktet under lesionen för att lyfta denna. Därefter används en elektrokirurgisk snara för att avlägsna lesionen. För små lesioner är en-bloc (sammanhängande) resektion möjlig med EMR, men lesioner större än 2 cm kan endast resekeras i flera fragment (piecemeal). Piecemeal resektion är förknippad med lokalt återkommande sjukdom i upp till 30% av fallen (47) och den histopatologiska bedömningen av preparatet kan inte bli lika komplett som vid en-bloc resektion (48). En ny endoskopisk resektionsteknik, endoskopisk submukosal dissektion (ESD) som möjliggör en-bloc resektion av förändringar i GI-kanalen utvecklades för att lösa detta problem. I stället för en snara används en särskild elektrokirurgisk kniv för stegvis submukosal dissektion.

Denna teknik utvecklades i Japan och dess användning har expanderat i väst (49). Numera är ESD en etablerad effektiv behandlingsmodalitet för endoskopisk resektion av precancerösa och tidiga maligna lesioner i matstrupe, magsäck, tjocktarm och ändtarm (50). Jämfört med EMR är ESD förenat med högre andel en-bloc, makro- och mikroskopiskt radikala (R0) och kurativa resektioner och en lägre frekvens av lokala återfall. Eftersom hela förändringen tas bort ges bästa möjliga förutsättningar för patologen att fastställa korrekt lokalt invasionsdjup av tumören (T-stadium), lymfovaskulär invasion, och om tumören är radikalt avlägsnad (R0). ESGE rekommenderar ESD som förstahandsval för de flesta ytliga lesioner i ventrikeln men att EMR kan vara ett acceptabelt alternativ för lesioner mindre än 10-15 mm med mycket låg sannolikhet för avancerad histologi (Paris 0-IIa) (50).



Figur 3. Paris klassifikationen av lesioner i gastrointestinalkanalen

8. Diagnostik och handläggning av endokrincellsförändringar i ventrikeln

Bakgrund

SGF:s riktlinjer tar även upp olika endokrincellsförändringar som ses i samband med kronisk atrofisk gastrit eller liknande sådana tillstånd. Avsikten är att ge en vägledning till hur dessa förändringar skall utredas och tolkas i klinisk praxis.

Introduktion till neuroendokrina tumörer (NET) i ventrikeln och deras indelning

Dessa tumörer kan i ovanliga fall utgå från celler som bildar gastrin, serotonin eller somatostatin. Den absoluta majoriteten av alla neuroendokrina tumörer i ventrikeln utgår emellertid från celler som liknar de sk enterochromaffina cellerna (EC-celler) i tarmen. Sedan länge har man vetat att dessa celltyper är likartade men inte identiska, vilket lett till benämningen enterochromaffin-like cells (ECL) (51). ECL-celler bildar histamin samt amintransportören VMAT2. Endoskopiskt karaktäriseras NET tumörer i ventrikeln ofta som rundade, upphöjda lesioner med ljusare (gulaktig) eller mörkare (rödaktig) färg jämfört med omgivande vävnad (58).

Den gällande WHO klassifikation 2019 (44) indelar ventrikelns ECL-cells-NET i tre typer (typ 1, 2 och 3) (52). Därtill skall dessa tumörer graderas, vilket främst sker utifrån proliferation och denna gradering sker enligt WHO 2019 i fyra grader. Neuroendokrin tumör grad I (NET GI), grad II (NET GII) och grad III (NET GIII) har ett mer godartat förlopp och den mest maligna benämns neuroendokrin cancer (NEC).

Typ 1: ECL-cells-NET associerad med kronisk atrofisk gastrit

Kronisk atrofisk gastrit med hypergastrinemi är ett predisponerande tillstånd för att utveckla ECL-om typ 1 som ses i corpus/ fundus slemhinnan. Tumörerna är multipla, relativt små (i regel <1 cm) och i omgivande slemhinna ses ECL-cellshyperplasi som kan vara linjär eller nodulär. I biopsier från antrum ses gastrincellshyperplasi. Ventrikelslemhinnan i corpus/fundus visar atrofi och ofta intestinal metaplasi.

Typ 1 utgör cirka 80-90% av ECL-om, är av grad I eller i ovanliga fall grad II och har ett godartat förlopp med låg metastasfrekvens (1-3%) och ingen tumörrelaterad mortalitet (0%) vid adekvat behandling och uppföljning.

Typ 1 kan följas med endoskopi där större tumörer avlägsnas endoskopiskt. På så sätt kan tumörfritt intervall upp till 24 månader erhållas och ingen tumörrelaterad mortalitet (53). Hur länge patienter med typ 1 ECL-om [inklusive specialfall, sk precarcinoider (150-500 µm)] skall följas saknas det idag välgrundade riktlinjer för. Rekommendationen är att uppföljning av dessa patienter bör diskuteras och beslutas på multidisciplinära konferenser avseende endokrina buktumörer (54).

Typ 2: ECL-cells-NET associerad med MEN1 och Zollinger-Ellisons syndrom

Den bakomliggande orsaken är en gastrinbildande neuroendokrin tumör (gastrinom) vanligen lokaliserad i pankreas/ duodenum och sällan i ventrikeln. Hypergastrinemin leder i sin tur till utvecklingen av multipla ECL-om NET GI-II i corpus/ fundus med storlek <1-2 cm. I omgivande slemhinna ses linjär eller nodulär ECL-cellshyperplasi men ingen atrofi (ibland snarast trofisk slemhinna), ingen intestinal metaplasi och ingen gastrincellshyperplasi i antrum.

Typ 2 är ovanliga (5- 7%), är grad I eller grad II och har metastasfrekvens på 10 – 30% och viss tumörrelaterad mortalitet <10%. Vid ECL-om typ 2 är det framförallt viktigt att finna och avlägsna den gastrinbildande tumören som är den bakomliggande orsaken.

Handläggningen ska diskuteras och beslutas på multidisciplinära konferenser avseende endokrina buktumörer (54).

Typ 3: Sporadiskt solitärt ECL-om

Detta är solitära tumörer, stora (>2cm) och uppträder i corpus-/fundusslemhinna utan någon omgivande ECL-cells hyperplasi. I associerad slemhinna saknas atrofi, saknas intestinal metaplasi och inte heller någon gastrincellshyperplasi i antrum, dvs även normala plasma-gastrin nivåer och normalt intragastriskt pH.

Typ 3's incidens varierar i rapporterade studier (10 – 25%) och kan vara grad I, är vanligen grad II, ibland grad III och endast i undantagsfall neuroendokrin cancer – NEC. Dessa tumörer kan sätta metastaser (50%) och har en rapporterad 5 års överlevnad på <50%. ECL-om typ 3 skall utredas för eventuell spridd tumörsjukdom och kan kräva partiell gastrektomi och lymfkörtelutrymning. Handläggningen ska diskuteras och beslutas på multidisciplinära konferenser avseende endokrina buktumörer (54).

Rekommendationer för biopsitagning för fastställande av tumörtyp.

För säker diagnos behövs följande biopsier och minst 2 biopsier per tagställe:

- från tumören med frågeställning ”NET? Grad och proliferation? ECL-om, typ?”
- från omgivande icke tumörinvolverad slemhinna med frågeställning ”ECL-cellshyperplasi? Atrofi? Intestinal metaplasi?”
- från antrum med frågeställning ”Gastrincellshyperplasi?”

Vid kontrollskopier där diagnosen ECL-om och typ är fastställd kan biopsier begränsas till tumör med frågeställning om ”Grad och proliferation?” för att avgöra om det föreligger tumörprogression.

Rekommendationer för uppföljning

Endast linjär och nodulär ECL-cells hyperplasi

Dessa förändringar är ofta en följd av den hypergastrinemi som ses vid autoimmun gastrit men det saknas idag säkerställt evidens för att dessa endokrinocells förändringar skall följas upp under längre tid.

ECL-om typ 1

Uppföljning med långt intervall (1 – 2 år) och biopsi av ECL-om <1 cm är en fullgod uppföljning (53). Hur lång uppföljningsperioden skall vara måste individualiseras då riktlinjer saknas.

ECL-om typ 2

Hos dessa patienter skall en eventuellt bakomliggande gastrinom utredas och åtgärdas och uppföljning av ECL-cells hyperplasi är inte det som skall prioriteras.

ECL-om typ 3

Dessa patienter skall utredas för eventuell spridd tumörsjukdom.

En generell rekommendation är att ECL-om uppföljning och handläggning alltid bör diskuteras och beslutas på multidisciplinära konferenser avseende endokrina buktumörer (54).

9. Referenser

1. Matstrups- och magsäckscancer. Nationellt vårdprogram. 171003.
<http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/matstrupe-och-magsack/varldprogram/nationellt- vardprogram-matstrups-magsackscancer-2017-10-03-2.0.pdf>
2. Song H, Held M, Sandin S, et al.. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1592-600 e1.
3. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *Jama* 2010;303:1723-8.
4. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF, et al. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst* 2018.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process: first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40
6. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al, Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), *Endoscopy* 2012; 44: 74-94)
7. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867
8. Li D, Bautista MC, Jiang SF, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(8):1104-13.
9. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008; 134:945-952.
10. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
11. Mousavi SM, Hemminki K. Cancer incidence, trends, and survival among immigrants to Sweden: a population- based study. *Eur J Cancer Prev* 2015;24 Suppl 1:S1-S63.
12. Mousavi SM, Sundquist K, Hemminki K. Does the risk of stomach cancer remain among second-generation immigrants in Sweden? *Gastric Cancer* 2012;15(2):213-5.
13. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365(15):1375-83.
14. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370(14):1298-306.
15. Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med*. 1956;254:641-644.
16. Bah A, Saraga E, Armstrong D, et al. Endoscopic features of Helicobacter pylori-related gastritis. *Endoscopy*. 1995;27:593-596.
17. Calabrese C, Di Febo G, Brandi G, et al. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and H. pylori infection in adults. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31:359-365.
18. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995;108:917-924.

19. Loffeld RJ. Diagnostic value of endoscopic signs of gastritis: with special emphasis to nodular antritis. *Neth J Med.* 1999;54:96–100.
20. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy.* 2003;35:946–950.
21. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:544–545.
22. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1364–1375.
23. Dinis-Ribeiro M, Kuipers EJ. Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy. *Endoscopy* 2015;47:533-537.
24. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:498–504.
25. Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in precancerösant gastric lesions. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1011–1018.
26. Mouzyka S, Fedoseeva A. Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. *Gastric Cancer.* 2008;11:15–21. discussion 21–22.
27. Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:430–437.
28. Dixon, M F, Genta, R.M, Yardley, JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 20, 1161–81 (1996).
29. Genta, RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 20 Suppl 1, S23-30 (1996).
30. Dixon, MF, Genta, RM, Yardley, JH, et al. Histological classification of gastritis and *H. pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter* 2 Suppl
31. Rugge, M, Correa P, De Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig. Liver Dis.* 40, 650–658 (2008)., S17-24 (1997).
32. Rugge, M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 56, 631–6 (2007).
33. Satoh, K, Kimura K, Tanigucji Y, et al. Assessment of Atrophic Gastritis Using the OLGA System. *Helicobacter* 13, 225–229 (2008).
34. el-Zimaity, HM, Graham DY, Al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum. Pathol.* 27, 35–41 (1996).
35. Chen, XY, van Der Hust RW, Bruno J, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J. Clin. Pathol.* 52, 612–5 (1999)
36. Isajevs, S, Liepnece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch.* 464, 403–407 (2014).
37. Capelle, LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 71, 1150–1158 (2010).
38. Guarner, J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Interobserver variability in application of the revised

- Sydney classification for gastritis. *Hum. Pathol.* 30, 1431–4 (1999).
39. Guarner, J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. *Hum. Pathol.* 34, 28–31 (2003).
 40. El-Zimaity, H M, Graham, DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum. Pathol.* 30, 72–7 (1999).
 41. de Vries, AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter* 15, 259–64 (2010).
 42. Eriksson, NK, Färkkilä, MA, Voutilainen, ME, et al.. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 37, 532–6 (2005).
 43. Rugge, M, Cassoro M, Pennelli G, et al. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut*, 52, 1387–8 (2003).
 44. Elder DE and WHO Classification Editorial Board (ed). WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, Fifth Edition. (2019). ISBN-13 978-9283244998
 45. Endoscopic Classification Review G. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37(6): 570-578.
 46. 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(4): 604-609.
 47. Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period. *Surg Endosc* 2012;26(1): 72-78.
 48. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y , et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57(4): 567-579.
 49. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010;42(10): 853-858.
 50. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(9): 829-854.
 51. Solcia E, Bordi C, Cretzfeldt W, et al., Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion.* 1988;41(4):185-200.
 52. Rindi G, Solcia E, Neuroendocrine tumors and nonneoplastic neuroendocrine cell changes. In: *Advances in surgical pathology Gastric Cancer, 2011*, Wolters Kluwer and Lippincott Williams & Wilkins, Eds: Tan D, Lauwers G, Cagle PT, Allen TC
 53. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Vienna Consensus Conference participants. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):119-24.
 54. Neuroendokrina buktumörer (GEP-NET) Nationellt vårdprogram
<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/neuroendokrina-buktumorer/vardprogram/>
 55. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51(4):365–388.
 56. Gupta S, Li D, El Serag HB et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric

Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158:693-702

57. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ et al. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;161:1326-1332
58. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guidelines. *Endoscopy* 2022 Feb 18. doi: 10.1055/a-1751-5742
59. G, Dawsey SM, Engels EA et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2282-9 e1-4.
60. Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003;52:938-41.
61. Song M, Camargo MC, Katki HA et al. Association of Antiparietal Cell and Anti-Intrinsic Factor Antibodies With Risk of Gastric Cancer. *JAMA Oncology* 2022;8(2):268-274.
62. Wang SM, Roth MJ, Murphy GA et al. Serologic Profile of Antiparietal Cell Antibodies, Pepsinogens, and *H. pylori* and Risk of Upper Gastrointestinal Cancer: A Nested Case-Control Study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:2022-9.
63. Lage J, Pimentel-Nunes P, Figueiredo PC et al. Light-NBI to identify high-risk phenotypes for gastric adenocarcinoma: do we still need biopsies? *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):501-6.
64. Pimental-Nunes P, Libanjo D, Lage J et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723-730
65. Esposito G, Pimental-Nunes P, Angeletti S et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy* 2019;51(6):515-521.
66. Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, et al. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev.* 2001;10:307–12
67. Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:40–45.
68. Wei N, Zhou M, Lei S et al. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int* 21, 173 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01869-0>
69. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O et al. AGA Technical review on gastric intestinal metaplasia—natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology.* 2020;158:705–731