

Barrett özofagusu

Barrett's esophagus

Ali Yeğinsu,¹ Makbule Ergin,¹ Reşid Doğan Köseoğlu,² Cumhuri İbrahim Başsorgun³

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, Tokat;

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

Barrett özofagusu, distal özofagustaki normal skuamöz epitelin yerine intestinal metaplazi içeren anormal kolumnar mukozanın geçtiği bir durum olarak tanımlanır. Ülkemizde gastroözofajiyal reflü prevalansı %20, Barrett özofagusu prevalansı %0.4'tür. Gastroözofajiyal reflüye bağlı kronik mukoza irritasyonu Barrett özofagusu gelişiminin en önemli nedenidir. Bununla birlikte obezite ve diğer bazı hastalıklar da Barrett özofagusu gelişimine neden olabilir. Barrett özofagusu özofajiyal adenokarsinomun bilinen tek öncü lezyonudur ve görülme sıklığı günümüzde en hızlı artan kanser türlerinden biridir. Karsinojenik risk normal nüfusa oranla 30 kat daha fazladır. Tedavide, reflü semptomlarının giderilmesi, asit ve duodenal içeriğin özofagusa reflüsünün engellenmesi, erozyon, peptik ülser ve striktür gibi komplikasyonların önlenmesi, intestinal metaplazinin proksimale ilerlemesinin durdurulması, intestinal metaplazinin normal mukozaya gerilemesinin hızlandırılması, displaziye gidişin durdurulması, displazinin nondisplastik hücrelere gerilemesinin hızlandırılması ve adenokarsinoma gidişin durdurulması amaçlanmalıdır. Barrett özofagusunda seçilecek tedavi yöntemini displazinin derecesi belirler. Displazisiz ve düşük displazili hastalarda takip, medikal tedavi, antireflü cerrahisi ya da ablasyon tedavileri yeterli olabilirken, yüksek dereceli displazilerde özofajektomi tercih edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Barrett özofagusu; özofajiyal adenokarsinom; gastroözofajiyal reflü.

TANIM

Barrett özofagusu (BÖ), özofagusun distal kısmındaki normal skuamöz epitelin intestinal metaplazi içeren normal olmayan kolumnar epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır.^[1-5] Gerçekte, alt özofagusta kolumnar epitel hattını ilk tanımlayan Tileston olmakla birlikte, lezyon ilk kez 1950'de Norman Barrett tarafından intratorasik midenin eşlik ettiği bir

Barrett esophagus is described as a condition in which the normal squamous epithelium of the distal esophagus is replaced by abnormal columnar mucosa containing intestinal metaplasia. The prevalence of gastroesophageal reflux is 20% and Barrett esophagus is 0.4% in Turkey. Chronic mucosa irritation related to gastroesophageal reflux is the most important cause of the development of Barrett esophagus. In addition, obesity and some other diseases may result in Barrett esophagus development. Barrett esophagus is the only known precursor to esophageal adenocarcinoma and to date, it is one of the cancer types that has the most rapidly increasing incidence. Carcinogenic risk is 30 times higher than that in the normal population. Treatment should have the purpose of controlling symptoms of gastroesophageal reflux, preventing acid and duodenal reflux into esophagus, preventing the development of complications, such as erosion, peptic ulcer, stricture, preventing proximally extension of intestinal metaplasia, inducing regression of intestinal metaplasia to the normal mucosa, preventing the development of dysplasia, inducing regression of dysplasia to nondysplastic cells, and preventing the development of adenocarcinoma. The grade of the dysplasia determines the treatment modality. Whereas in patients with non-dysplastic or low grade dysplasia, follow-up, medical treatment, antireflux surgery or ablation therapy may be appropriate, esophagectomy should be preferred in patients with high grade dysplasia.

Key words: Barrett's esophagus; esophageal adenocarcinoma; gastroesophageal reflux.

doğuştan kısa özofagus olarak tanımlanmış, sonraları lezyonun distal özofagusta anormal kolumnar epitel dizilimi olduğu bildirilmiştir.^[2] Barrett daha sonra hastalığın edinsel olduğunu açıklamıştır.^[2] Günümüzde BÖ tanımlaması için, hem özofagusta endoskopik olarak kolumnar hattın görülmesi ve hem de biyopsi ile intestinal metaplazi varlığının tespit edilmesi gereklidir.^[1]

Geliş tarihi: 9 Ekim 2008 Kabul tarihi: 10 Şubat 2009

Yazışma adresi: Dr. Ali Yeğinsu, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 60110 Tokat.
Tel: 0356 - 228 04 61 e-posta: yeginsu@hotmail.com

EPİDEMİYOLOJİ

Barrett özofagusunun gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, genel toplumun %0.2-2'sinde ve gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) nedeniyle endoskopi yapılan hastaların %5-15'inde BÖ'ye rastlanmaktadır.^[5-8] Erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha sık görülür.^[1,9] Prevalans yaşla birlikte artar ve yaş dağılımı bimodal olup 0-15 ile 40-80 yaşlar arasında iki ayrı zirve oluşturur.^[10]

Ülkemizde gastroözofajiyal reflü prevalansı %20'dir. Yılmaz ve ark.^[5] yapmış oldukları 18766 endoskopide 84 adet (%0.4) histopatolojik BÖ olgusu tespit etmişlerdir.

Gelişmiş ülkelerde BÖ görülme oranı daha yüksek bulunmuştur.^[5] Özofajiyal adenokarsinomun (ÖAK) Amerika ve Avrupa kıtasında kanser insidansını en hızlı yükselten kanser tipi olduğu bildirilmiştir.^[1] Kimi çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalılarda ve Asyalılarda BÖ prevalansının azaldığı, İspanyollarda ise arttığı bildirilmiştir.^[1] Yılmaz ve ark.^[5] Barrett özofagusu sıklığının Türkiye'de, gelişmiş ülkelere, daha az olduğunu belirtmişlerdir.

ETYOLOJİ

Barrett özofagusunun gelişiminde çevresel faktörlerin rolü son zamanlarda daha iyi anlaşılmıştır. Özgün bir çevresel faktör tanımlamak zordur, ancak GÖRH ve GÖRH'yi artıran diyet, vücut/kütle indeksi, Helikobakter pilori eradikasyonu gibi nedenler ve diğerleri aşağıda tartışılmıştır.

Gastroözofajiyal reflü hastalığı

Gastroözofajiyal reflü hastalığı gastroözofajiyal bileşke yetmezliğine bağlı olarak mide içeriğinin özofagusa kaçmasıdır. Locke ve ark.^[11] Amerika'da erişkin nüfusun %40'ında semptomatik reflü olduğunu ve bunun %18'inin haftalık tekrar ettiğini belirtmişlerdir. Saf alkali mide muhtevası nadirdir. Mide içeriğinde hidroklorik asit, pepsin, konjuge ve dekonjuge safra tuzları, tripsin ve lipaz gibi pankreatik enzimler bulunur. Bunların hepsi özofagus mukozası için zararlı olmakla birlikte esas hasarı mide asiti yapar.^[12] Alkalin içeriğin asidik içeriğe oranla daha fazla hasara yol açtığı bilinmektedir. İçerikteki safra konsantrasyonu da özofajiyal hasarın derecesini etkilemektedir.^[13]

Sürekli ve kontrolsüz asit reflüsü özofagus mukozasında ve özofagus dışı dokularda (solunum sistemi gibi) irritasyon sonucu bazı değişikliklere ve bunların iyileşmesi sürecinde de fibroze neden olabilmektedir. Gastroözofajiyal reflü hastalığına bağlı olarak özofajit, özofajiyal ülser, özofajiyal darlık, BÖ, kanama, perforasyon, striktür gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar arasında en ciddi olanı BÖ gelişimidir.

Barrett özofagusu olan hastalarda kanser gelişme riski ise her yıl için %0.5-1'dir ve normal toplumun 30-125 katı daha fazladır.^[3,12]

Obezite

Obezitenin özofajiyal adenokarsinom için majör bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[1,2,14] Bunun nedeni tam olarak belirlenmemiş olsa da artmış karın içi basınca bağlı artan reflüye, meyve ve sebzeden fakir, yağlı ve kalorili beslenme tarzının neden olduğu düşünülmektedir.^[1,15,16]

Diğer risk faktörleri

Helikobakter pilori eradikasyonu,^[17] sigara içimi,^[18] yüksek kalorili diyet,^[19] uzun süreli kemoterapi,^[20] aspirin ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar,^[1] kalıtım gibi faktörlerin BÖ oluşum riskini artırdığı belirtilmiştir.^[21]

Barrett özofagusunun skleroderma, hiatus hernisi, postgastrektomi, akalazyza tedavisi için yapılan miyotomiler ve kanser kemoterapisi sonrasında gelişebileceği de bildirilmiştir.^[22]

Bu çevresel faktörlerin BÖ'ye neden olabilmesi için kişisel genetik yatkınlığın da olması gereklidir. Çoğu olgunun sporadik olması ve ailevi olmaması nedeniyle bu kalıtsal genetik faktörlerin tek gen mutasyonu olmaktan çok, birden fazla gende polimorfizm veya normal varyasyon olma ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^[23]

PATOGENEZ

Metaplastik değişimin süreci, güvenilir hayvan modellerinin henüz olmaması nedeni ile iyi izlenememiştir. Bu nedenle patogeneze ait ortaya atılan hipotezler daha çok spekülatiftir. Özofajiyal epitel hücreleri devamlı olarak, termal hasar, metabolize olmamış kimyasal maddeler ve besinler tarafından bir çevresel strese maruzdurlar. Ayrıca kronik gastrik ve duodenal reflü maruziyeti de BÖ gelişiminde önemlidir. Sonuç olarak, patogeneze ait tüm teorilerin temelinde luminal epitel hasarı yatmaktadır.^[22]

Metaplastik dönüşüm iki farklı kategorideki hücrelerden kaynaklanabilir. Birincisi, farklılaşmış hücrelerin proliferasyon olmaksızın direkt dönüşüme uğradığı "transdiferansiyasyon" adı verilen süreç; diğeri ise, sınırsız ya da uzun süreli kendisini yenileme özelliğine sahip olan kök veya "pluripotent hücre"lerdir.^[22,23] Transdiferansiyasyon fikrini destekleyici olarak, embriyonik farelerde yapılan çalışmalarda skuamöz bazal tabakadaki hücrelerin direkt olarak kolumnar dokudan kaynaklandığı ve skuamöz hücre proliferasyonu ya da kolumnar hücre apoptozundan bağımsız olduğu gösterilmiştir.^[24] Ancak, embriyonik gelişme ile metaplazi birbirinden oldukça farklı olabilir. Ayrıca

Barrett mukozasının tamamen yok edildiği ablasyonlardan sonra, ablasyon yerinde yeni skuamöz epitelin gelişmesi bu hipotezi çürütmektedir.^[22]

Kök hücre teorisine göre, epitelin interbazal tabakasındaki papillalar arasında kök hücreler bulunmaktadır.^[25] Özofajiyal submukozal bez kanallarının glandüler boyun bölgesinde de saç kılı folikülündekilere benzer kök hücreler bulunmaktadır.^[26] Ülserasyon ya da hasar sonrasında kök hücreler lamina propriada yeni glandlar oluşturabilmekte ve sonuçta glandüler hücreler kanallardan yüzeye taşınmaktadır. Son çalışmalarda, normal skuamöz hücrelerin ve Barrett epitel hücrelerinin farklı projenitör hücrelerden kaynaklandığını gösteren bulgular elde edilmiştir.^[27] Kök hücreler dokuya özgün olabildikleri gibi, kemik iliği kaynaklı da olabilir.

Barrett özofagusunda kanser gelişiminin patogenezinde genotipik ve fenotipik özelliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Deoksiribonükleik asit (DNA) ploidi çalışmalarında anaploid olgularda kanser gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ki-67 ile proliferen olan hücrelerin oranının yüksek olması ve p53 protein ekspresyonunun artması neoplastik progresyonun göstergesidir.^[28,29] TP53 geninin kaybı neoplastik progresyondaki en belirgin özellik olup büyümenin baskılanması üzerinde hücre stresine yol açar. C-erb-B2 ve transforme edici büyüme faktörünün ekspresyonlarındaki artışın yüksek riskli grubu belirlediği düşünülmektedir. Barrett özofagusunda en sık görülen genetik defektin 9p kromozomu üzerindeki p16INK4A/CDKN2A inaktivasyonu olduğu bildirilmiştir.^[28,29]

KLİNİK BULGULAR

Barrett özofagusu hastaları tipik olarak gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) semptomları ile başvururlar. Mide yanması ve regurjitasyon majör semptomlardır. Disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı da var olabilir. Bazı hastaların başta semptomları varken sonradan kaybolabilir, bunun nedeni özofajit alanlarının aside daha az duyarlı olan kolumnar epitel ile kapatılmış olmasıdır. Hastaların çoğu orta yaşta, sigara ve alkol kullanan hastalardır.^[1,2,30] Barrett özofagusu hastaları semptomsuz da olabilir. Mide yanmasının sıklığı ve süresi, artmış BÖ sıklığı ile birliktedir, ancak reflü semptomlarının şiddeti ile BÖ ters orantılıdır.

Barrett özofagusu semptomları arasında hematemez, melena, gizli gastrointestinal kanama ile ses kısıklığı, astım ve diş bozuklukları gibi ekstraözofajiyal bulgular da görülebilir.^[1] Erozyon ve ülserasyon, peptik ülser, fistül formasyonu, striktür, displazi ve tümör gelişimi başlıca komplikasyonlardır^[1,2,30,31] ve bu komplikasyonlara ait semptomlar da gelişebilir.

Disfaji, adenokarsinomu düşündürecek önemli bir bulgudur. Benzer şekilde gastrointestinal kanama özo-

fajiyal ülser ve ciddi özofajite bağlı olabilir. Kronik kan kaybını nedeni kolonoskopi ile açıklanamazsa bu tarz hastalara Barrett özofagus ve özofajit açısından üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır.^[1]

TANISAL ÇALIŞMALAR VE AYIRICI TANI

Barrett özofagusunun tanısında radyolojinin katkısı sınırlı olup daha çok hiyatus hernisi, striktür, reflü gibi eşlik eden patolojilerin ortaya konmasında faydalıdır. Radyolojik tanıda orta veya proksimal özofagusta zımba tarzı ülserler ve darlık görülmesi tanıyı düşündürmelidir.^[32]

Esas tanı aracı endoskopidir. Genellikle gastroözofajiyal bileşkenin üzerinde soluk renkli düz skuamöz epitel daha çok granüler, kırmızımsı görümlü kolumnar epitel kolayca ayırt edilebilir. Özellikle olabilecek diğer patolojilerin ekarte edilmesinde, özofajitin görülmesi ve şiddetinin belirlenmesinde yararlıdır. Ancak, GÖRH'ü hastaların sadece %50 kadarında endoskopik bulguların saptanabildiği unutulmamalıdır.^[10]

Özofagus-mide-duodenum (ÖMD) grafisi anatomik yapının belirlenmesinde ve özofagus-kardiya-diyafraam ilişkisinin tam olarak ortaya konmasında yararlı olacaktır. Hiatal herni, kısa özofagus ve paraözofajiyal herninin erken tanısını koymada uygun bir tanı aracıdır. Belirgin derecede özofagusta kısılma olması veya ayakta redükte olmayan çok büyük bir hiatal herninin bulunması transtorasik yaklaşımı düşündürülebilir.

Manometri, özofagus motilitesi ve alt özofagus sfinkteri (AÖS)'nin yapısı hakkında önemli bilgiler verir. Ayrıca antireflü cerrahisinin kontrendike olduğu skleroderma veya akalazya gibi patolojiler için ayırıcı tanıda da yardımcı olmaktadır. Alt özofagus sfinkteri basıncının 6 mmHg'dan düşük olması genelde anormal reflü anlamındadır, ancak AÖS'nin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Motilitenin az olması uygulanacak cerrahi yöntemi değiştirebilir. Düşük motilite basıncı olan hastalarda parsiyel fundoplikasyon önerilir.

Yirmi dört saatlik pH monitörizasyonu özellikle atipik reflü semptomları olan, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve cerrahi düşünülen hastaların tanısında çok yararlıdır. Reflü tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir.

Ayırıcı tanıda önemli olan üç temel durum; (i) GÖRH olmadan BÖ varlığı; (ii) kanser olmadan BÖ varlığı; (iii) erken ÖAK ile BÖ varlığıdır. Disfajiye neden olan durumlardan benign peptik darlıklar, gastro-özofajiyal bileşke tümörleri, korozif darlıklar, akalazya, skleroderma gibi motor fonksiyon bozuklukları da ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır.^[1]

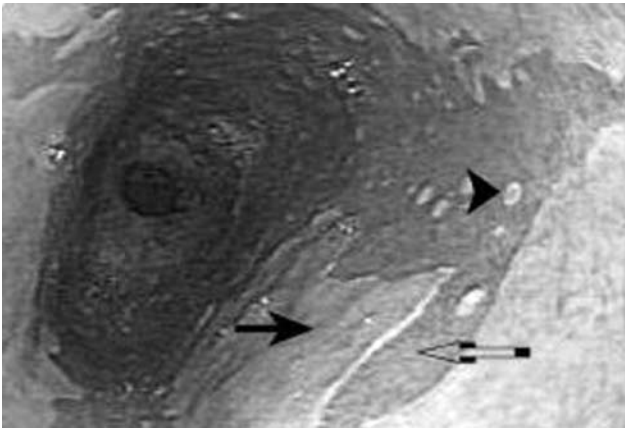
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Makroskopik olarak glandüler mukoza kırmızı kadifemsi bir görünümündedir. Dairesel, ada şeklinde veya her ikisi bir arada olabilir. Dairesel olan distaldeki gastrik mukoza ile devamlılık gösterir veya parmaklı çıkıntılarla düz bir hat şeklinde proksimale doğru ilerler. Ada şeklinde olanda ise gastrik mukoza arasında özofagusu ait skuamöz epitel izlenir.^[1,10,29] Barrett özofagusuna ait endoskopi görüntüsü Şekil 1'de verilmiştir.

Barrett özofagusu uzunluğuna göre üç kategoride incelenebilir; (i) uzun segment BÖ (>3 cm), (ii) kısa segment BÖ (≤3 cm) ve (iii) kardiyal intestinal metaplazi (gastroözofajiyal bileşke endoskopik olarak normal olup biyopsi ile intestinal metaplazi görülür). Barrett segment uzunluğu ile kanser arasında ilişki olduğunu savunanlar olduğu kadar tam tersini savunanlarda vardır.^[1]

İntestinal metaplazi sıklıkla viliform patern gösterir. Barrett özofagusu için tek karakteristik bulgusu Goblet hücrelerinin varlığıdır. Goblet hücreleri sialomusinler ve sulfomusinler olmak üzere iki tip asidik musin üretir. Barrett mukozasında her ikisi de görülebilir.^[29] Matür intestinal hücreler nadirdir. Paneth hücreleri de bulunabilir. Endokrin hücreler özel boyamalarla görülebilir. Şekil 2'de BÖ'nün tipik bulgularına ait mikroskopik görüntü verilmiştir.

Barrett özofagusunda kolumnar epitel üç tip hücre oluşturur; (i) mide epitelini andıran fundus tipi epitel (fundik tip), (ii) kardiyayı andıran değişim epitel (kardiyak-junctional tip) ve (iii) goblet hücrelerinin bulunması ile karakterli intestinal glandüler epiteldir (özelleşmiş tip). Erişkinde en sık özelleşmiş tip görülmesine karşın pediatrik yaş grubunda kardiyak tip sık görülür. Endoskopik muayenede, gastroözofajiyal bileşkenin 3 cm'den daha yukarısında değişim ve fundus tipi



Şekil 1. Barrett özofagusunun endoskopik görünümü. Normal özofagus mukozasının (siyah ok) içerisinde gastrik mukozaya ait anormal uzanımlar (beyaz ok) gastroözofajiyal bileşkedeki yukarı doğru uzanmaktadır ve muhtemel özofajiyal gland kalıntılarına ait skuamöz adacıklar (ok başı) göze çarpmaktadır.

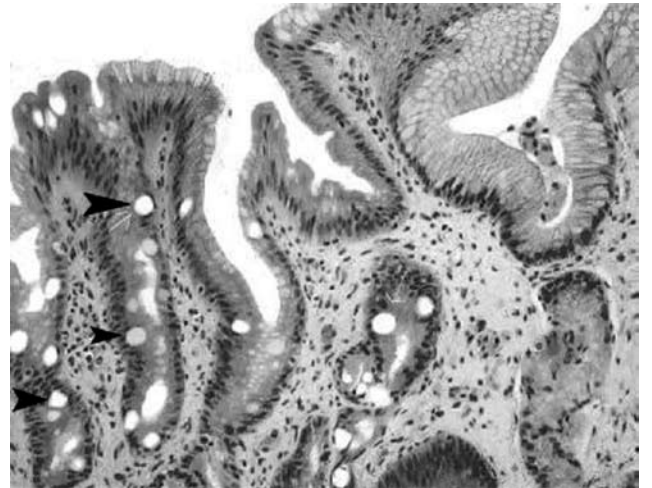
epitel nadiren geçer, daha proksimale geçen intestinal tip metaplastik epiteldir. Bu, tek başına adenokarsinoma dönüşme potansiyeline sahiptir.^[1,10,29]

Günümüzde BÖ histopatolojik olarak; (i) negatif displazi; (ii) tanımlanamayan displazi; (iii) düşük dereceli displazi (DDD); (iv) yüksek dereceli displazi (YDD); ve (v) invaziv kanser şeklinde sınıflanmaktadır.^[33,34] Displazi, lamina propriyaya invazyon göstermeyen epitelde sınırlı atipik epitel hücreleri olarak tanımlanır. Displazinin derecesi sitolojik ve yapısal atipinin şiddetine göre tanımlanır. Yapısal değişiklikler glandüler distorsiyon ve kalabalıklaşmayı içerir. Lümen içerisine papiller uzanımlar ve mukozal yüzey viliform görüntü alabilir. Sitolojik değişiklikler nükleer değişiklikleri kapsar. Bunlar; nükleus hacmi ve şeklinin değişmesi, nükleer ve/veya nükleoler büyüme, nükleus/sitoplazma oranının artması, hiperkromatizm ve anormal mitoz sayısında artma olarak tanımlanır.^[29]

BARRETT ÖZOFAGUSU TARAMASI VE TAKİBİ

Özofajiyal adenokarsinom (ÖAK) oldukça ölümcül bir kanser türü olup Amerika ve Avrupa kıtasında yılda %4-10 artış hızıyla en hızlı artan kanser türüdür.^[35] Barrett özofagusu ÖAK'nin bilinen tek öncü lezyonudur ve genellikle GÖRH'ye bağlı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, BÖ'lü hastaların sadece %1.3-5 kadarında adenokarsinom gelişmektedir^[36,37] ve bunun için gerekli sürenin 20-30 yıl olduğu tahmin edilmektedir.^[29] Barrett özofaguslu hastalarda ÖAK gelişme riski normal insanlara göre 30-125 kat da fazladır.^[3]

Gastroözofajiyal reflü hastalığı olanlarda BÖ'nün de taramasının amacı özofajiyal kanserin erken ve tedavi edilebilir bir dönemde yakalanması ve ÖAK'ye bağlı



Şekil 2. Mide kardiyal mukozasında yüzey ve kripleri döşeyen kolumnar epitelde goblet hücrelerinin (ok başları) varlığı ile karakterli Barrett metaplazisi izleniyor (H-E x 15).

ölümlerin azaltılmasıdır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği BÖ görülme ihtimalinin fazla olması nedeniyle kronik GÖRH olanlarda üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılması gerektiğini bildirmiştir,^[38] ancak rutin taramanın gerekli olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır.^[1] Medyan BÖ teşhis yaşı 40, ÖAK gelişme yaşı 64 olarak bildirilmiştir.^[29] Eloubeidi ve Provenzale^[39] 40 yaş üzerinin BÖ için bağımsız bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle BÖ taramasının bu yaşlarda başlamasının uygun olduğu düşünülmektedir. Kesin kanıtlar bulunmamakla birlikte yapılan çalışmalarda BÖ taramasının kost-efektif olduğu ve ÖAK'ye bağlı mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir.^[1,29,40]

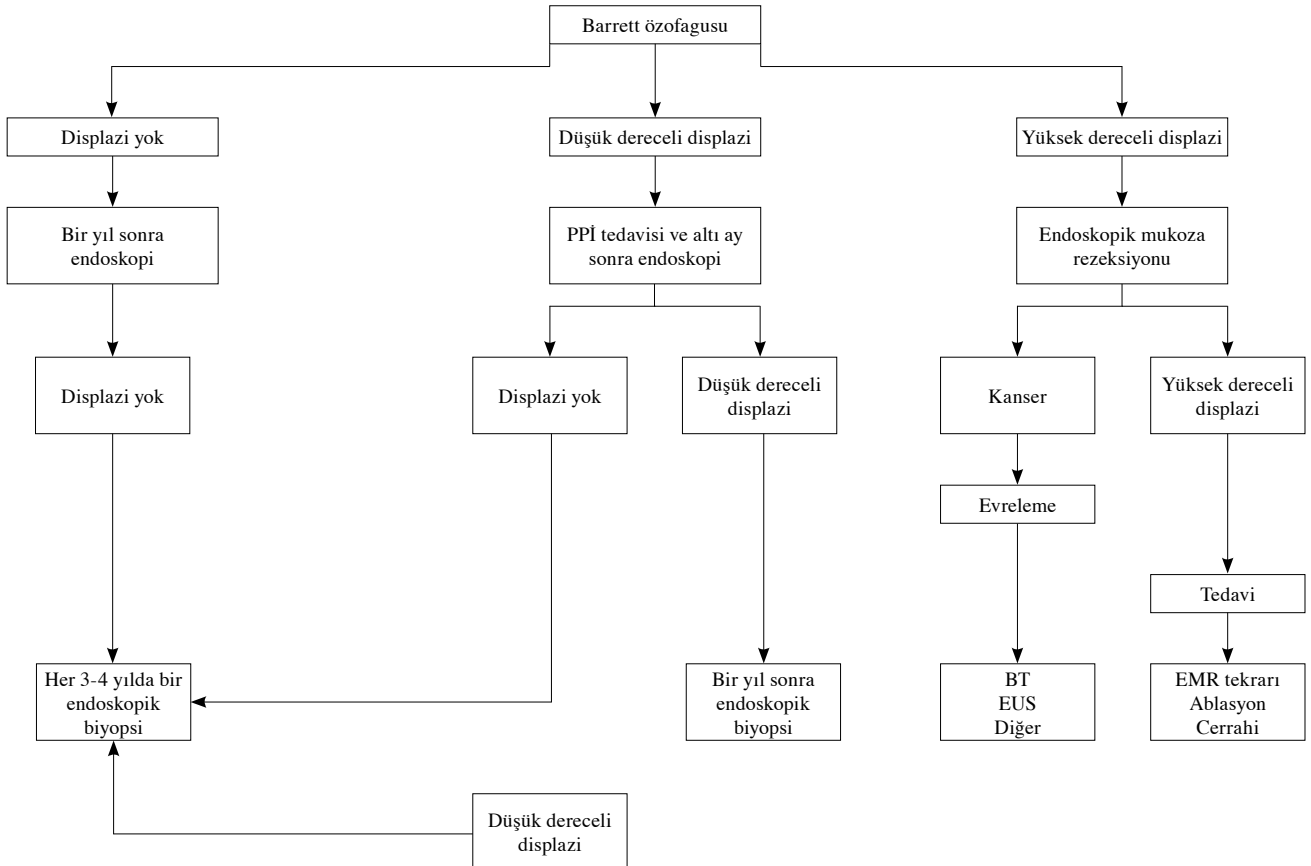
Kesin bir kural olmamakla birlikte genel olarak kabul gören sistematik endoskopik biyopsi protokolü; gastroözofajiyal bileşkedeki Barrett mukozasının başladığı yerden dört kadrandan 1-2 cm aralıklarla standart veya jumbo biyopsi forsepsleriyle biyopsiler alınmasıdır.^[1,29,38] Tanıyı atlamamak için Barrett segmenti 1 cm'den küçük olanlarda en az iki biyopsi, 2 cm'den büyük olanlarda dört kadrandan 1-2 cm aralıklarla biyopsi alınmalıdır.^[41] Düşük derece displazilerde ise 10 yıl içinde yüksek derece displazi ve karsinom gelişme

riski vardır, önerilen yoğun bir asit reflü tedavisi ve sık izlemdir (ilk yıl 0-1-3-6-9 ay aralarla endoskopi).^[1,29,38]

Barrett özofagusu endoskopisi sırasında lezyonun daha kolay tespiti için değişik boyalar denenmiştir. Bunlardan toluidin mavisi, lugol, indigo karmin ve metilen mavisi en çok bilinenlerdir. Ancak, bu boyaların BÖ'yü tanımadaki değerleri tartışmalıdır ve rutin olarak kullanılmamaktadır.^[1]

Barrett özofagusunda tavsiye edilen endoskopik takip şeması Şekil 3'de gösterilmiştir. Corley ve ark.^[42] endoskopik olarak takip edilen ve edilmeyen BÖ hastalarını karşılaştırmışlar. Bu çalışmada takip ile tespit edilen kanserlerde beş yıllık sağkalım oranı %73 iken semptomatik olarak kanser tespit edilen hastalarda bu oran %0 bulunmuştur.

Günümüzde BÖ tarama uygulamalarının invaziv olması, maliyeti, displazi alanının direkt olarak görülmemesi ve biyopsi tekniği ve aralıklarının standardizasyonu ve doğruluğu ile ilgili sorunları halen devam etmektedir. Yeni endoskopik teknikler ve biyobelirteçlerin kullanımı umut verici olmakla birlikte halen araştırma aşamasındadır.^[1,29]



Şekil 3. Barrett özofagusunda takip ve değerlendirme şeması. PPI: Proton pompa inhibitörleri; EMR: Endoskopik mukoza rezeksiyonu; BT: Bilgisayarlı tomografi; EUS: Endoskopik ultrasonografi.

TEDAVİ

Barrett özofagusunda tedavi yaklaşımı şunları amaçlamalıdır; (i) Reflü semptomlarını gidermek; (ii) asit ve duodenal içeriğin özofagusa reflüsünü engellemek; (iii) erozyon, peptik ülser ve striktür gibi komplikasyonları önlemek; (iv) intestinal metaplazinin proksimale ilerlemesini durdurmak; (v) intestinal metaplazinin normal mukozaya gerilemesini hızlandırmak; (vi) displaziye gidişi durdurmak; (vii) displazinin nondisplastik hücrelere gerilemesini hızlandırmak; (viii) adenokarsinoma gidişi durdurmak.^[3,43]

Barrett özofagusunun tedavisini yüksek dereceli displazi (YDD)'nin olup olmadığı belirler. Yüksek dereceli displazi bulunmayan BÖ'de çoğunlukla tercih edilen seçenek medikal tedavidir. Gelişen medikal ilaçlar hastaların bir çoğunda semptomları önlemeye yeterlidir. Medikal tedavi yalnızca tipik reflü semptomlarını önlemede değil aynı zamanda komplikasyon gelişmiş olguları da tedavi etmekte başarılı olabilmektedir. Proton pompa inhibitörleri (PPI)'nin H₂ reseptör blokerlerine kıyasla reflü semptomlarını gidermede daha etkili olduğu bildirilmiştir.^[44] Proton pompa inhibitör tedavisi ile erozif özofajitli ve Barrett ülserli hastaların %95'inde semptomlarda düzelme ve iyileşme tespit edilmiştir.^[45] Proton pompa inhibitörleri aynı zamanda mide sekresyonlarını azaltarak safra reflüsünü de azaltmaktadır.^[46] Tedavinin kesilmesi hemen her zaman reflü semptomlarının alevlenmesine neden olduğundan BÖ hastalarında medikal tedavinin süresini belirlemek güçtür.^[1]

Medikal tedavi ile semptomatik iyileşmeye rağmen, ne PPI ne de H₂ reseptör blokeri kullanımında Barrett epitelinde tam bir regresyon elde edilmektedir.^[1,47,48] Agresif antireflü terapiler reflü kontrolünde başarılı olmakla birlikte aklorhidriye neden olmakta ve adenokarsinom gelişme riskini artırmaktadır.^[49] Asit baskılanmasına bağlı serum gastrin düzeyinin artırmasının BÖ'de proliferatif belirleyicileri ve mukozal hiperplaziyi artırdığı bilinmektedir.^[50]

Medikal tedavinin semptomatik olmasına rağmen, antireflü cerrahisinin mevcut patolojiyi düzeltmesi nedeniyle daha avantajlı olduğu bildirilmiştir.^[51] Bununla birlikte adenokanser gelişimini engellemede medikal ve cerrahi tedaviler arasında fark olmadığını bildiren randomize çalışmalar da vardır.^[51-53]

Yüksek dereceli displazinin eşlik ettiği ve adenokarsinomun olmadığı BÖ'nün idaresinde takip, endoskopik ablasyon veya özofajektomi tercih edilebilir. Yüksek dereceli displazilerin %40 kadarında hastalık medikal tedavi sırasında gerilemektedir.^[54] Bu nedenle bazı hastalarda üç ya da altı ayda bir endoskopik biyopsilere takip seçeneği tercih edilebilmektedir.^[1] Ancak, endoskopik biyopsi ile takip edilen YDD olgularının

%40-60'ında tespit edilemeyen kanser birlikteliği gösterilmiştir.^[55] Sürekli takibin, anksiyete, endoskopik komplikasyonlar, kanser gelişimi gibi riskleri vardır.^[1] Kromoendoskopi, yüksek-büyütmeli endoskopi, optik koherens tomografi, flouresans endoskopi ve dar bantlı görüntüleme gibi geliştirme aşamasındaki takip yöntemleriyle yapılan çalışmalar henüz geniş bir klinik uygulama alanı bulamamıştır.^[56]

Ablasyon tedavisi, endoskopik mukoza rezeksiyonu ve fotodinamik tedavi olmak üzere iki teknikle yapılabilir. Fotodinamik tedavi önceden porfirin türevleri ile duyarlı hale getirilmiş prekanseröz ya da malign bir lezyona, sınırlı şekilde endoskopik olarak fotoablasyon uygulamasıdır. Amaç hastalıklı mukozanın, tedavi sonrası iyileşme döneminde normal yassı epitel ile yenilenmesidir. Hastalara beraberinde uzun süreli asit supresyonu yapılmaktadır. Eksojen yolla verilen ve lezyonu fotoablasyon için duyarlı hale getiren porfirin türevi ajanlar ile özofajiyal darlık, deride fototoksik reaksiyon gibi yan etkiler görülmekte iken; yeni geliştirilen ve endojen kullanılan ajanlar (5 aminolevulinik asit) sayesinde bu yan etkilerin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada YDD'li veya 2 mm'den az derinlikteki mukozal kanserlerde tam ablasyon sağlandığı belirtilmiştir.^[57]

Endoskopik mukoza rezeksiyonu (EMR) Barrett mukoza alanının endoskopik olarak bir halka yardımı ile koterize edilerek çıkarılmasıdır. Yüz on beş hastalık çalışmada May ve ark.^[58] %98 tam remisyon ve %88 üç yıllık sağkalım oranı bildirmişlerdir. Ancak, takip süresince %30 hastada metakron lezyon geliştiği ve bunlardan sadece biri tekrar EMR yapılarak tedavi edilebilmiş, %18 hastada ise rezeksiyon sınırında kanser görülmüştür. Endoskopik mukoza rezeksiyonu sonrasında %30 hastada geç özofajiyal darlık geliştiği bildirilmiştir.^[47]

Endoskopik ablasyon teknikleri her ne kadar özofajektomiye oranla daha az invaziv, morbid ve mortal ise de, kanser gelişimi riskini tamamen ortadan kaldırmadıkları için yaşlı, komorbid hastalığı olan ve fizik ve cerrahi kondüsyonu çok düşük olan hastalarda tercih edilmelidir.^[1,47,59]

Yüksek dereceli displazi veya erken adenokarsinom ile birlikte BÖ varlığında kabul edilen tek kesin tedavi yöntemi özofajektomidir. Yüksek dereceli displazi olgularının %16-59'u 5-8 yıllık takip sırasında özofajiyal kansere ilerlemektedir.^[60] İlaveten, hangi hastada kanser gelişeceği daha önceden bilinmemektedir. Bu nedenle yüksek derece displazi olgularına kesin tedavi yöntemi olarak cerrahi önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası incelenen spesimenlerin 2/3'ünde kanser tespit edilmektedir.^[1] Özofajektominin mortalitesi %3-12, komplikasyon oranı %30-50'dir.^[47] Özofajektomi sonrasında beş yıllık

sağkalım oranı %90'ın üzerindedir.^[1,47] Minimal invaziv özofajektominin %1.4 mortalite oranı ile YDD hastaları için ideal bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir.^[47]

KAYNAKLAR

- Paulson TG, Reid BJ. Barrett's esophagus. In: Shields TW, Locicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2217-38.
- Streitz JM, Ellis HE. Barrett's esophagus. In: Shields TW, editor. General thoracic surgery. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p. 1612-21.
- Csendes A. Surgical treatment of Barrett's esophagus: 1980-2003. *World J Surg* 2004;28:225-31.
- Tuncer I, Ugraş S, Uygan I, Türkdoğan K, Kösem M. The association of short segment Barrett's esophagus with intestinal metaplasia in stomach. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14:33-8.
- Yılmaz N, Tuncer K, Tunçyürek M, Ozütemiz O, Bor S. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:79-83.
- Sampliner RE. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Barrett's esophagus: reducing mortality from esophageal adenocarcinoma. *Med Clin North Am* 2005;89:293-312.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825-31.
- Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588-90.
- Wani S, Sharma P. The rationale for screening and surveillance of Barrett's metaplasia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:829-42.
- Çelikel ÇA. Özefagus patolojisi. In: Yüksel M, Başoğlu A, editörler. Özofagus hastalıklarının tıbbi ve cerrahi tedavisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2002. s. 109-37.
- Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
- Orlando RC. Reflux esophagitis: overview. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;210:36-7.
- Nason KS, Farrow DC, Haigh G, Lee SP, Bronner MP, Rosen SN, et al. Gastric fluid bile concentrations and risk of Barrett's esophagus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:304-7.
- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:85-92.
- Ward MH, Sinha R, Heineman EF, Rothman N, Markin R, Weisenburger DD, et al. Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. *Int J Cancer* 1997;71:14-9.
- Tzonou A, Lipworth L, Garidou A, Signorello LB, Lagiou P, Hsieh C, et al. Diet and risk of esophageal cancer by histologic type in a low-risk population. *Int J Cancer* 1996;68:300-4.
- Clark GW. Effect of *Helicobacter pylori* infection in Barrett's esophagus and the genesis of esophageal adenocarcinoma. *World J Surg* 2003;27:994-8.
- Zhang ZF, Kurtz RC, Sun M, Karphe M Jr, Yu GP, Gargon N, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: medical conditions, tobacco, alcohol, and socioeconomic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:761-8.
- Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1055-62.
- Sartori S, Nielsen I, Indelli M, Trevisani L, Pazzi P, Grandi E. Barrett esophagus after chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF): an iatrogenic injury? *Ann Intern Med* 1991;114:210-1.
- Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323-8.
- Fitzgerald RC. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2006;55:1810-20.
- Schier S, Wright NA. Stem cell relationships and the origin of gastrointestinal cancer. *Oncology* 2005;69 Suppl 1:9-13.
- Yu WY, Slack JM, Tosh D. Conversion of columnar to stratified squamous epithelium in the developing mouse oesophagus. *Dev Biol* 2005;284:157-70.
- Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002;115:1783-9.
- Rochat A, Kobayashi K, Barrandon Y. Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. *Cell* 1994;76:1063-73.
- Coad RA, Woodman AC, Warner PJ, Barr H, Wright NA, Shepherd NA. On the histogenesis of Barrett's oesophagus and its associated squamous islands: a three-dimensional study of their morphological relationship with native oesophageal gland ducts. *J Pathol* 2005;206:388-94.
- Maley CC. Multistage carcinogenesis in Barrett's esophagus. *Cancer Lett* 2007;245:22-32.
- Fléjou JF, Svrcek M. Barrett's oesophagus-a pathologist's view. *Histopathology* 2007;50:3-14.
- Sakıncı Ü. Özofagusun kanser dışı cerrahi hastalıkları. In: Yüksel M, Kalaycı NG, editörler. Göğüs cerrahisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. s. 845-78.
- Regueiro MD, Spechler SJ. Complications of gastroesophageal reflux disease. In: Brandt LJ, editor. Clinical practice of gastroenterology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 44-52.
- Tüney D. Tanısal işlemler: Özefagus radyolojisi. In: Yüksel M, Başoğlu A, editörler. Özofagus hastalıklarının tıbbi ve cerrahi tedavisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2002. s. 21-47.
- Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1994;25:982-93.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
- Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:235-56.
- Bytzer P, Christensen PB, Damkier P, Vinding K, Seersholm N. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:86-91.

37. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;122:26-33.
38. Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-95.
39. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:306-9.
40. Soni A, Sampliner RE, Sonnenberg A. Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost-effective? *Am J Gastroenterol* 2000;95:2086-93.
41. Rice TW. Pro: esophagectomy is the treatment of choice for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2177-9.
42. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40.
43. DeMeester TR. Surgical therapy for Barrett's esophagus: prevention, protection and excision. *Dis Esophagus* 2002; 15:109-16.
44. Feldman M, Harford WV, Fisher RS, Sampliner RE, Murray SB, Greski-Rose PA, et al. Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. *Lansoprazole Study Group. Am J Gastroenterol* 1993; 88:1212-7.
45. Hameeteman W, Tytgat GN. Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986;81:764-6.
46. Menges M, Müller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:331-7.
47. Schuchert MJ, Luketich JD. Barrett's esophagus-emerging concepts and controversies. *J Surg Oncol* 2007;95:185-9.
48. Castell DO. Medical, surgical, and endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:262-6.
49. 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.
50. Haigh CR, Attwood SE, Thompson DG, Jankowski JA, Kirton CM, Pritchard DM, et al. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasia through activation of the CCK₂ receptor. *Gastroenterology* 2003;124:615-25.
51. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8.
52. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-93.
53. Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2390-4.
54. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1888-93.
55. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut* 2003;52:486-9.
56. Schuchert MJ, McGrath K, Buenaventura PO. Barrett's esophagus: diagnostic approaches and surveillance. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:301-12.
57. Duman DG, Kalaycı C. Gastroözofajiyal reflü hastalığı; medikal tedavi. In: Yüksel M, Başoğlu A, editörler. Özofagus hastalıklarının tıbbi ve cerrahi tedavisi. İstanbul: Bilmedya Grup; 2002. s. 139-48.
58. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Günter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1085-91.
59. Ginsberg GG. Endoluminal therapy for Barrett's with high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:241-5.
60. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.