

# Barrett Özofagus

Mehmet BEKTAŞ, Yusuf ÜSTÜN, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**B**arrett özofagusu (BÖ) ciddi özofagus hasarlanmasından kaynaklanan akkiz bir durumdur. BÖ tanısı skuamokolumnar bileşkenin (SKB) özofagogastrik bileşkeden daha proximale yerleşimi ve biyopside intestinal metaplazi saptanması ile konur. Bununla birlikte tanıda tutarsızlıklar, özellikle de gastrik kardiyanın intestinal metaplazisi ile kısa segment BÖ'nün ayırt edilmesindeki belirsizlikler BÖ tanısında sorun olmayı sürdürmektedir. BÖ, özofagus adenokarsinomuyla net olan ilişkisi nedeniyle önemlidir. Özofagus adenokarsinomu, artan insidansına karşılık 5 yıllık sürvisi düşük seyretmeye devam etmektedir. Bununla birlikte BÖ gözlenen hastalarda adenokarsinom gelişme riski ile ilgili bildirimler çelişkilidir. Günümüzde, özofagus adenokarsinomlu hastalarda sürviyi uzatmaya yönelik yaklaşımlar, erken ve tedavi edilebilir bir evrede tanı koymaya odaklanmıştır. Bu da BÖ yönünden daha fazla hastanın taranması ve BÖ olduğu bilinen hastaların izlenmesi ile mümkün olabilir. Bununla birlikte güncel tarama ve izleme yaklaşımları pahalı ve beklentiler ölçüsünde etkili olamamaktadır. Tedavide asit süpresyonu, antireflü cerrahi, kemoprevansiyon ve ablasyon tedavisi uygulanmakla birlikte bu hastalarda uygulanacak optimal tedavi seçenekleri için bir fikir birliği bulunmamaktadır (1-3).

## EPİDEMİYOLOJİ

Gastroözofageal reflü (GÖR) semptomları nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda, yaklaşık %6-12 oranında BÖ gözlenirken, endoskopi yapılan seçilmemiş hastalarda bu oran %1 veya daha azdır. BÖ insidansı 1970'lerden beri artmaktadır. Fakat bu artış diagnostik üst endoskopi kullanımındaki artışla paraleldir. Bazıları bu durumun *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansındaki azalmayla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir. Bir otopsi çalışması bulguları, toplum genelinde BÖ olgularının çoğunun saptanamadığını ve her tanı konan BÖ'lu hastaya karşılık 20 olguda tanı konmadığını göstermektedir. Buna ek olarak opere edilen özofagus adenokarsinomlu hastaların sadece %5'inde önceden BÖ tanısı bulunmaktadır. BÖ, daha çok orta yaşlı, beyaz erkeklerde görülmekle birlikte olguların %25'i kadındır (1, 4).

## PATOGENEZ

Hayvan çalışmaları, BÖ gelişiminde, özofagus mukozasının hasarlanması ile birlikte epitel onarımında anormal bir ortamın olması gerektiğini düşündürmektedir. Epidemiyolojik veriler, hasarlanma bir kez oluştuğunda BÖ'nün oldukça hızlı bir şekilde ve tam olarak geliştiğini göstermektedir. Metaplaziyi tetikleyen mekanizmanın hasarlanmanın hangi aşamasın-

da olduğu ve neden tüm insanlarda olmadığı bilinmemektedir. Asıl rolü oynayan hücre bilinmemekle birlikte adaylar; özofagus glandüler hücreleri, heterotopik gastrik mukoza veya anormal farklılaşma gösteren özofagustaki premordiyal kök hücrelerdir. Hem skuamöz hem de kolumnar epitelin histolojik ve sitolojik özelliklerini taşıyan Barrett epitelindeki çok katlı tabakanın varlığı, kökenin multipotansiyel kök hücre olduğunu desteklemektedir (5).

BÖ gözlenmeyen eroziv ve noneroziv GÖR'ü hastalar karşılaştırıldığında, 24 saatlik pH izlemede BÖ'lu hastalarda, tipik olarak, özofagus daha fazla asitle karşılaşmaktadır. Barret'li hastalarda kontroller ve sadece özofajit olanlardan farklı olarak, asit maruziyetinin artışı hemen her olguda geniş hiatal herni nedeniyle olabilir. Ek olarak BÖ gözlenmeyen GÖR'ü hastalara göre alt özofagus sfinkteri (LES) bazal basıncı Barret'li hastalarda daha düşüktür. Duodenal içerik reflüsü BÖ'lu hastalarda BÖ'lu olmayan GÖR'ü hastalara göre artmıştır. Kısa segment BÖ'lu hastalardaki patofizyolojik değişikliklerin derecesi, kontrollerle uzun segment BÖ'lu hastalardaki değişiklikler arasında yer almaktadır (6).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

BÖ'lu hastaları, kolumnar epitel kaplı mukoza gözlenmeyen GÖR'ü hastalardan klinik olarak ayırmak zordur. Bununla birlikte bazı gözlemsel çalışmalar, erken yaşta reflü semptomlarının gelişmesi, reflü semptomlarının süresi, nokturnal reflü semptomlarının şiddeti, özofajit, ülserasyon, striktür gibi GÖR komplikasyonlarının varlığının BÖ'lu hastaları BÖ gözlenmeyen GÖR'ü hastalardan ayırabileceğini düşündürmektedir. İlginç olarak benzer klinik risk faktörleri özofagus adenokarsinomu içinde tanımlanmıştır. BÖ'lu hastaların ayırt edilmesinde bir sorun da komplike olmayan GÖR'ü hastalara göre BÖ'lu hastalarda özofagus asit perfüzyonuna hassasiyetin azalmış olmasıdır. Bununla birlikte birçok BÖ'lu hasta yaşlıdır ve bu gözlem asite hassasiyetteki yaşa bağlı azalmadan kaynaklanabilir. BÖ'lu hastaların bir kısmında, bazı olgu serilerinde farklı jenerasyonlarda etkilenmiş bireyler içeren aileler bildirildiğinden genetik bir yatkınlık söz konusu olabilir (7).

## PATOLOJİ

Günümüzde BÖ tanısı; skuamokolumnar bileşkenin (SKB) gastroözefageal bileşkenin proksimaline doğru yer değiştirdiği ve biyopside (pH 2.5 kombine hematoxilen-eozin, alsiyon mavi boya ile boyanan asit müsin içeren goblet hücreleri varlığı ile belirlenen) intestinal metaplazi görüldüğünde konabilmektedir. İntestinal metaplazinin önemi, BÖ'da söz konusu olan kanser riskinin intestinal metaplazili BÖ'lu hastalara sınırlı olup, kardiyak veya fundik tip epitelde olmamasından kaynaklanmamaktadır. Çoğu olguda goblet hücreleri rutin HE boyamada kolayca saptanmakta ve genelde alsiyan mavi, periyodik asit Schiff (PAS) gibi özel boyalara gerek görülmemektedir. Bununla birlikte az sayıda goblet hücrelerinin görüldüğü biyopsi örneklerinde alsiyan mavi, asit müsinler içermeyen fakat PAS'la boyanan psödogoblet hücrelerinin, goblet hücreleri olarak değerlendirilmesini ve böylece intestinal metaplazi tanısı konmasını önlemede yardımcı olabilmektedir (8).

## AYIRICI TANI

Patolojik ve görsel inceleme için gerekli olan endoskopi işlemi sırasında sınırlar dikkatlice tanımlanmalıdır. Eğer SKB, gastroözofageal bileşke (GÖB) seviyesinin (hafif hava verilmekteyken değerlendirilen gastrik foldların proximal sınırı) üzerinde bir seviyede yer alıyorsa biyopsiler alınmalıdır. İntestinal metaplazi saptandığında da hasta BÖ yönünden izleme programına alınır. SKB seviyesi GÖB seviyesi ile aynı olduğu durumlarda ise biyopsi alınmamalıdır.

Bu kısmen basit tanımlamaya karşılık BÖ tanısı görüldüğü kadar kolay değildir. Hiatal herni, inflamasyon ve GÖB'nin dinamik yapısı nedeniyle, mide ve özofagusun birleşme noktasının kesin olarak saptanamaması bunun nedenidir. Mide ve özofagusun birleşim yeri olarak en çok işe yarayan değerlendirme noktasının gastrik, foldların proksimal sınırı olduğu düşüncesi yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Sınırların belirlenmesi sırasında özofagusun parsiyel insuflasyonla (hava verme) incelenmesi kolaylık sağlamaktadır. Yayımlanan çeşitli sınıflamalardan uygulayıcılar arası uyumluluğu yüksek bulunan ZAP sınıfla-

masının (Tablo 1) izlemde bekleneni vermediği, buna karşılık önerilen 'CM' (Prag) sınıflamasının (Şekil 1) ise bir bütün olarak tüm BÖ görünümleri için kabul görmesinin beklendiği bildirilmektedir (9, 10).

Günümüzde Barrett özofagusu tanısı için endoskopi ve biyopsi standarttır. Bununla birlikte endoskopi ve biyopsinin çok dikkate alınmayan tanısal kısıtlılıkları söz konusudur. Kolumnar tabakayla kaplı özofagusun endoskopide belirlenebilmesi, biyopsilerin doğru yerden alınması ve doğru patolojik değerlendirme söz konusu tanısal sorunları oluşturur. Endoskopistler, BÖ tanısında gerekli olan sınırları farklı şekillerde belirlemektedirler. Bunun doğal sonucu olarak da kolumnar tabakayla kaplı özofagus uzunluğu da farklı olarak ölçülmektedir. Bir çalışmada intestinal metaplazi temelinde BÖ'nu endoskopistlerin doğru bir şekilde tanımlamalarında sensitivite ve spesifisiteyi sırasıyla sadece %82 ve %81 bulunmuştur (11).

Kolumnar epitelli özofagusta intestinal metaplazi bulabilmek için gerekli optimal biyopsi ile ilgili fikir birliği yoktur. Bununla birlikte biyopsi örneklerinde intestinal biyopsi yakalama olasılığı kolumnar epitelli özofagus uzunluğu ile orantılı olarak artmaktadır. Buna ek olarak goblet hücre yoğunluğunun en fazla olduğu kolumnar epitelle kaplı segmentin proksimal kısmından alınan biyopsilerde intestinal metaplaziye daha sık olarak rastlanmaktadır (12).

Klinik olarak kısa segment BÖ'lu hastalar konvansiyonel uzun segment BÖ'lu hastalara benzer görün-

mektedir. Bu hastalar genelde beyaz ırktan, sigara içen, erkek ve uzun süreli GÖR semptomları gösteren hastalardır. Bunun tersine GÖB ve kardiyada intestinal metaplazi görülen hastalarda cinsiyet farklılığı o kadar net değildir, çünkü bu grup daha çok yaşlı, *H. pylori* ile enfekte ve gastrit bulgusu ve/veya midenin başka bir yerinde intestinal metaplazi görülmeyen hastalardan oluşmaktadır. Bununla birlikte bu hasta popülasyonunun bir alt grubunda GÖR saptanmaktadır ve bu durumun yaşlanma, *H. pylori* enfeksiyonu, GÖR veya bu faktörlerin belli oranda kombinasyonuna bağlı olup olmadığı belirsizdir. Kısa segment BÖ, displazi ve özofagus adenokarsinomu gelişimi için belli seviyede risk ile ilişkilidir ki bu risk uzun segment BÖ'lu hastalardakine göre çok düşük değerdir (13).

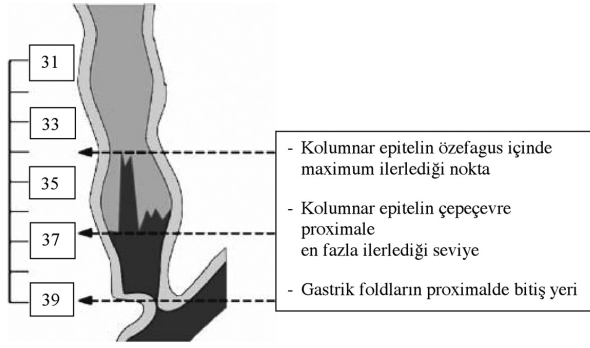
Bazı çalışmalar, metilen mavisi kullanılarak yapılan kromoendoskopinin kısa segment BÖ'lu hastalarda biyopsinin nereden alınacağı konusunda yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar bunu doğrulayamamışlardır. Bu zıt bulgular büyük olasılıkla metilen mavi kromoendoskopisiyle yapılan çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklara bağlıdır (14).

## BARRETT ÖZOFAGUSU VE ÖZOFAGUS ADENOKARSİNOMU

BÖ'nun önemi özofagus adenokarsinomuyla yaygın kabul görmüş ilişkisinden kaynaklanmaktadır. A.B.D.'de beyaz erkeklerde özofagus adenokarsino-

**Tablo 1.** ZAP (Z çizgisi görünümü) sınıflaması

	Z çizgisi görünümü	Yorum
Grade 0	Keskin ve sirküler	Z çizgisi mukozal katlantılar nedeniyle dalgalı yapıda olabilir.
Grade 1	Dil benzeri protrüsyonlar ve/veya kolumnar görünümlü epitel adacıkları	
Grade 2	<3 cm uzunluğunda belirgin dil şeklinde kolumnar epitel uzantısı	Dil tabanındaki genişlik uzunluğundan fazla olmamalıdır.
Grade 3	>3 cm kolumnar epitel görünümlü dil şeklinde proximale girintiler veya Z çizgisinin proximale >3 cm yer değiştirmesi	



**Şekil 1.** Barrett Özofagusu 'CM' sınıflaması (Y eksenli dişlikten başlayarak uzaklığı göstermektedir)

mu insidansı, diğer tüm kanserlerden daha yüksek olarak yıllık %21 artmaktadır. Benzer sayılar diğer batılı endüstriyel ülkelerden de bildirilmektedir. Bununla birlikte A.B.D.'de 2003 yılında bildirilen yeni özofagus kanseri olgusu sayısı 13.900 gibi düşük bir sayı olmuştur. Özofagus adenokarsinomu insidansındaki artışın nedeni bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar özofagus adenokarseni gelişiminde çeşitli risk faktörlerini ortaya koymuştur. Ne kadar sık, şiddetli ve uzun süreli reflü semptomları olursa özofagus adenokarseni gelişme riskinin de o kadar yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Vücut kitle indeksi ile özofagus adenokarseni riski arasında bir ilişki olduğuna dair yayınlar artış göstermektedir. Taze meyveden fakir diyet ve sigara içilmesi ileri sürülen diğer unsurlar arasında sayılmakta iken, *H. pylori* enfeksiyonunun özellikle de cagA(+) suşlarla enfekte olmanın özofagus adenokarsinomundan koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (1, 2).

Özofagus adenokarseni insidansındaki belirgin artışa rağmen BÖ'lu hastalardaki gerçek adenokanser insidansı belirsizdir ve 52 izlem yılında 1 ile 297 izlem yılında 1 arasında değişmektedir. Shaheen ve ark; kanser riski ile çalışma popülasyonu büyüklüğü arasında kuvvetli, ters bir ilişki olduğunu, küçük çalışmalarda büyük popülasyonlu çalışmalara göre daha yüksek kanser bildirildiğini bulmuşlardır (15). Bu bulgu BÖ'da kanser riskini olduğundan fazla gösteren bir yayın yanılması (bias) olduğunu ve küçük çalışmaların daha çok yüksek kanser riski ileri sürüldüğünde yayınlanması için yollandığı veya yayınlandığını düşündürmektedir. En son yayınlar daha önce-

leri bilinenin aksine çok daha düşük, yıllık yaklaşık %0.5 veya daha az risk bildirmektedirler. Bununla birlikte batı dünyasında kanser riski bölgesel değişiklik gösterir ve İngiltere'den bildirilen yıllık insidans A.B.D.'dekinin iki katıdır (%1'e %0.5) (1).

## BARRETT ÖZOFAGUSUNDA TARAMA VE SÜRVEYANS YAKLAŞIMLARI

Özofagus adenokarseni günümüzde 5 yıllık sürvisi %14 olan letal bir hastalıktır. Sürvi evreye bağlıdır ve semptomlar gelişmeden önce erken yayılım bu tümör için karakteristiktir. Lenf nodu metastazı intramukozal karsinomali olguların %5'ine, submukozal karsinomali olguların %24'üne varan oranında gözlenir. Bu hastaların 5 yıllık sürvisi ve tanı aşamasındaki evrede, küçük ve önemsiz bir gelişme olmuştur. Özofagus adenokarsinomlu hastaların sürvisini geliştirebilmek için ümit daha erken ve tam tedavi sağlanabilen bir evrede tanı konabilmesindedir (1).

Özofagus adenokarsinomunda mortalite oranını daha da azaltabilmek için potansiyel bir strateji zamanla daha çok sayıda BÖ'lu hastayı, yani riskli hasta grubunu ortaya çıkarmaktır. Günümüzde geçerli olan kılavuzlar kronik GÖR semptomları olan tüm hastaları BÖ yönünden taramayı önermektedir. Endoskopi ile birlikte biyopsi BÖ tanısı için geçerli olan tek tekniktir (16).

Yayınlanmış kılavuzlarda, randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalardan elde edilmiş veriler bulunmamaktadır. Inadomi ve ark. yapmış olduğu çalışmada, sürveyansın ilk incelemede displazi saptanan hastalarla sınırlı olduğunda, 50 yaşında ve kronik GÖR semptomları olan beyaz erkeklerde, bir kez üst endoskopi taraması cost-effective bulunmuştur (17).

Gözlemsel çalışmalar, BÖ sürveyansı ile kanser tanısı konan olguların, sürveyans programı dışında tanısı konan olgulara göre 5 yıllık sürvisinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Ek olarak izlemdeki hastalarda, olmayanlara göre nodal tutulum daha az görülmektedir. Özofagus kanseri sürvisi evreye bağlı olduğundan bu çalışmalar sürvinin, endoskopik sürveyansla artırılabilirliğini göstermektedir. Çeşitli karar analiz modelleri endoskopik sürveyans kavramını



desteklemektedir. Bununla birlikte, hem yaşamı uzatma hem de yaşam kalitesini artırma yönünden 5 yılda bir endoskopinin etkili bir strateji olduğu ileri sürülmektedir (17, 18).

**a. Sürveyans teknikleri:** Sürveyansta amaç displazinin saptanmasıdır. Displazi tanımı standart 5 basamaklı bir sistemle yapılır; 1) displazi yönünden negatif, 2) displazi yönünden belirsiz, 3) low-grade displazi, 4) high-grade displazi, 5) karsinoma (19). Aktif inflamasyon displazinin reperatif değişikliklerden ayırıldığını güçleştirir. Bu nedenle sürveyans endoskopisi GÖR'e bağlı aktif inflamasyon antisekretuar tedavi ile kontrol altına alınmadan yapılmamalıdır.

Günümüzdeki kılavuzlar, GÖR'e bağlı inflamasyon antisekretuar tedavi ile kontrol altına alındıktan sonra Barrett segmenti boyunca 2 cm aralıklarla sistematik dört kadran biyopsi alınmasını önermektedir (16). Sistematik biyopsi protokolü rastgele biyopsiyeye göre daha yüksek oranda displazi ve erken kanser saptanmasını sağlamaktadır. Ülserasyon, erozyon, plak, nodül, striktür veya luminal düzensizlikten de ayrıca biyopsi alınmalıdır. "Dön ve aspire et" tekniği konvansiyonel tekniğe göre daha büyük biyopsi örneği alınmasını sağlamaktadır (20).

Bu şekilde detaylı biyopsi programının geliştirilmesi, BÖ zemininde erken karsinoma ve high-grade displazinin endoskopik anormallik gözlenmeden de saptanabilmesine ve displazinin fokal yerleşim özelliğine dayanmaktadır. Displazi ve kanserin fokal yerleşimi nedeniyle bazı uzmanlar büyük forseps (jumbo forseps) kullanımını önerirler. Çalışmalar 1 cm aralıklı yapılan sistematik olarak alınan biyopsiler ve aynı zamanda görülen anormalliklerden alınan jumbo forsepsin kullanıldığı biyopsilerin high-grade displazi ile adenokarsinomu birbirinden ayırabileceğini ve böylece gereksiz cerrahi girişimlerin engellenebileceğini göstermektedir. Reid ve ark. daha sonra kanser gelişen 45 high-grade displazili hastada bu tekniğin kullanılabilirliğini göstermişlerdir (21). İlginç olarak hastaların %82'sinde kanser sadece 1 cm'lik kısmında ve %69 olguda sadece tek bir biyopside görülmüştür. Ek olarak endoskopik biyopsi ile kanser

saptanan olguların sadece %39'unda operasyon sonucunda kanser bulunmuştur. Bu "Seattle protokolü" kullanılarak kanserlerin %100'ü saptanabilmiştir. Biyopsiler 2 cm'lik aralıklarla alındığında ise kanserlerin %50'si saptanabilecektir. Başka araştırmacılar da high-grade displazili jumbo biyopsiler 2 cm'lik aralıklarla alındığında, kanserin atlanabileceğini göstermişlerdir. Bununla birlikte bu teknik, terapötik özellikli bir endoskop kullanımını gerektirmekte olup bunun yaygınlaştırılabilmesi güç görünmektedir (22).

**b. İzleme aralıkları:** İki negatif incelemede (displazi görülmeyen hastalarda) üç yılda bir endoskopik inceleme, low-grade displazi gözlenen hastalarda ise yılda bir kez endoskopik inceleme önerilmektedir. Bu hastalar, bu kategoride patolojik incelemeyi güçleştiren rejeneratif değişiklikleri geriletebilmek amacıyla reflü hastalığına yönelik olarak bir PPI ile agresif antisekretuar tedavi almalıdırlar (16).

Eğer high-grade displazi saptanırsa bu tanı önce deneyimli bir gastrointestinal patolojici doğrulanmalı ve endoskopik biyopsi protokolü gözden kaçan bir karsinomu ekarte edebilmek amacıyla 1 ay içinde tekrarlanmalıdır. İkinci işlemde kanserin atlanması için 1 cm aralıklarla, büyük partikül forsepsiyeye, biyopsiler alınmalıdır. İkinci işlemde de high-grade displazi saptanırsa bu durumdaki yaklaşım için fikir birliği yoktur. High-grade displazi saptanan hastalarda kanser saptanma sıklığı %0-73 arasında değişmektedir ve bir çokları tarafından bu hasta grubunda özofajektomi kanser riskinin eliminasyonu için önerilmektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımda özofajektomiye eşlik eden potansiyel risklere karşılık high-grade displazinin doğal seyrindeki değişkenlik tartışma ve karışıklık yaratmaktadır. Bir kısım yazar da tanımlanan sistematik biyopsi protokolünün uygulanarak yakın endoskopi izlemine ve özofajektomiye gitmeyi, sadece preoperatif olarak intramukozal veya submukozal karsinoma tanısı konan hastalarda önermektedir (23).

## Potansiyel Sürveyans Teknikleri

**1. Sitoloji:** Endoskopik biyopsilerin etkinliğine fırça sitolojisi katkıda bulunabileceğinden önerilmektedir.

Tutulmuş epitelin daha büyük bir kısmının değerlendirilmesine olanak tanımakta olup basit ve daha ucuzdur. Çalışmalar, fırça sitolojisi ile değerlendirmenin displazi olmaması ile high-grade displazi/adenokarsinomayı yüksek oranda ayırabildiğini buna karşılık low-grade displazi ve Goblet hücreleri varlığını ortaya çıkarmada aynı başarıyı gösteremediğine işaret etmektedir (24).

**2. Kromoendoskopi:** Metilen mavisi ince barsak ve kolonun absorbtif epitelini sitoplazmasına selektif olarak difüze olabilen bir vital boyadır. Özofagusta boyamanın olması intestinal metaplazi varlığını göstermektedir. Kromoendoskopi basit, ucuz ve güvenlidir. Buna karşılık konsantrasyon, uygulama miktarı ve çeşitli ajanların uygulama sonrası beklenmesi ve boyama düzeninin değerlendirilmesi yönünden fikir birliği bulunmamaktadır (25).

**3. Optik Biyopsi Teknikleri:** Floresans spektroskopisi, ışık spektroskopisi, optik koherans tomografisi, ışık dağılım spektroskopisi ve ışığa dayalı floresan endoskopisi, BÖ'dan "aydınlatılmış" biyopsiler almaya yarayan optik endoskopili tekniklerdir. Bütün bu teknikler benign ve malign dokuların farklı optik özelliklere sahip oldukları varsayımına dayanmakta olup rutin kullanıma yeterli kanıt olmadığından girmemişlerdir.

## TEDAVİ

**1. Medikal Tedavi:** BÖ, GÖR hastalığının en ileri patofizyolojik anormalliklerini gösterdiğinden PPI'ların medikal tedavinin asıl ögesi olması şaşırtıcı değildir. Çalışmalar PPI'nın semptomatik gerilemeyi sağladığını ve BÖ'lu hastalarda özofajiti iyileştirdiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte yüksek dozda bile verilse PPI tedavisi Barrett segmentinde ya hiç ya da hafif gerileme sağlamaktadır. PPI'lar tipik olarak Barrett segmentinde skuamöz adacıklar oluşmasına neden olurlar ve bunlardan biyopsi alındığında ise altta intestinal metaplazi olduğu görülmektedir (26).

BÖ'lu hastalarda özofageal asit maruziyetinin tam olarak kontrol altına alınmasının önemi bilinmemektedir. İntraözofageal asit maruziyeti normalizasyonu

Barrett'li hastalarda 6 ay içinde hücresel proliferasyon hızını azaltır ve hücresel differansiyasyon hızını arttırır. İki yıl süreyle günde 2 kez 40 mg verilen Omeprazol ile 26 hastalık bir grupta özofageal asit maruziyetinde normalizasyon ve uzunlukta %6.4 ve yüzey alanında %7.9 azalma sağlamıştır. Bu değerlerin, aynı zamanda, günde 2 kez Ranitidine verilen gruptakinden daha iyi olduğu bildirilmektedir. 2x20 mg Omeprazole veya 1x30 mg Lansoprazole ve/veya Ranitidine desteği verilen 9 hastalık bir çalışmada yine benzer sonuçlar alınmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi tam asit süpresyonu Barrett segmentinde gerileme sağlayabilmektedir. Bu çalışmalarda hastaların izlem süreleri kısadır ve bildirilen bu ılımlı gerilemenin önemi bilinmemektedir. Özetle BÖ'lu hastalarda asit süpresyonunu ne şekilde hedeflemek, uygulamak gerekir; semptom kontrolünü mü yoksa özofageal asit kontrolünü mü henüz bilinmemektedir. Bunun yanında her iki yaklaşımın da kanser riskini ne kadar azalttığı da bilinmemektedir (27).

**2. Antireflü Cerrahi:** Antireflü cerrahi BÖ'lu hastalarda GÖR semptomlarını etkin biçimde geriletir. Çalışmalarda antireflü cerrahiden sonra genelde skuamöz adacıklar geliştiği bildirilmektedir ve Barrett epitelinin tam gerilemesi nadirdir ve olanlarda da bu durum özofagusun cerrahi pozisyonundan kaynaklanan psödoregresyondur. Bazı cerrahi girişim yanlıları antireflü cerrahisinin kanser riskini azalttığını ileri sürseler de geniş bir İsveç kohort çalışmasında, Barrett durumu belli olmayan GÖR hastalarında özofagus adenokarsinomu riskinin cerrahi sonrası yüksek olmaya devam ettiği bildirilmiştir. Bunun yanında BÖ'lu hastalarda antireflü operasyonların semptom kontrolünü çok iyi bir şekilde sağlamasına karşılık bu girişimler BÖ'un doğal seyrini değiştirememekte ve sağlanan semptomatik yarar daha sonra azalabilmektedir. Son olarak da reflü ameliyatlarındaki mortalitenin (%0.2) yıllık kanser riski (%0.05) ile tartılması da gerekmektedir (28).

**3. Ablasyon Tedavisi:** Kullanılmakta olan medikal ve cerrahi tedavi sınırlamalarının ışığında termal ablasyon, fotodinamik tedavi ve endoskopik mukozal rezeksiyon gibi çeşitli mukozal ablatif teknikler çalışılmıştır. Mukozal ablatif tedavi teorisi metaplastik epi-

telin hasarlanarak asiditenin azaltılmış olduğu ortamda pluripotent kök hücreden skuamöz epitelin gelişmesi ve böylece özofagus adenokarsinomu gelişme riskinin azaltılması esasına dayanmaktadır. Bütün teknikler Barrett epitelinin çoğunu ya da hepsini elimine edebilmektedir, fakat yeni gelişen skuamöz epitelin altında rezidü intestinal metaplazi günümüze kadar yapılan çoğu çalışmada bildirilmektedir (29).

**a. Termal Ablasyon:** Lazer, multipolar elektrokoagülasyon, heater probe ve argon plazma koagülasyon (APC) gibi çeşitli tekniklerle BÖ termal ablasyonu sağlanabilir. Çok merkezli bir çalışmada multipolar elektrokoagülasyonla 6 ayda Barrett segmenti görsel olarak %85, hem görsel hem histolojik olarak %78 oranında kaybolmuştur. Bunu izleyen bir olgu sunumunda, komplikasyonlar nedeniyle özofajektomi yapılan multipolar elektrokoagülasyonla tedavi sonrasındaki cerrahi özofajektomi spesimeninde intestinal metaplazinin tamamen gerilediği gösterilmiştir. Bununla birlikte teorik olarak multipolar elektrokoagülasyonla yüzeysel hasarlanma söz konusu olsa da bu olguda özofagusun fibrotik ve frajil olduğu ve çevre plevraya adezyonlarla yapışık olduğu görülmüştür. Multipolar elektrokoagülasyonla tam veya inkomplet histolojik regresyon diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (29, 30).

**b. Fotodinamik Tedavi:** Fotodinamik tedavi (FDT) ışığa hassas bir ilacın neoplastik dokuda birikimi esasına dayalı bir işlemdir. İlaç uygun dalga boyundaki lazer ışınıyla aktive olarak sitotoksik özellikteki oksijen radikalleri oluşturarak neoplastik dokuyu spesifik olarak yıkıma uğratar. FDT normal dokudan displazi alanlarının endoskopik olarak ayırt edilemediği uzun BÖ segmentlerini tedavi etme potansiyeline sahiptir. Ek olarak FDT’de ışık enerjisinin tam olarak hedeflenmesine gerek olmamaktadır. BÖ’da FDT porfirin sodyum ve 5-ALA gibi çeşitli ajanlar kullanılarak yapılır. Porfimer sodyum kullanılan ve ortalama 51 ay izlem bildirilen 103 olgu içeren bir seride low-grade displazi %93, high-grade displazi %78 ve erken evre kanser (T1) %44 oranında kaybolmuştur. Bu çalışmadaki striktür oranı %30’dur. High-grade displazili, 208 hastalık, randomize bir çalışmada omeprazole ile porfimer sodyum karşıla-

tırılmış ve ilk sonuçlarına göre ortalama 24 aylık bir izlemde FDT grubunda %13 oranında kansere ilerleme gözlenirken omeprazole grubunda %28 oranında kanser gelişimi gözlenmiştir (31).

**c. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon:** Sık olarak üzerinde konuşuluyor olmasına karşılık BÖ’da EMR rolü hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Bu tip hastalarda böyle küratif lokal cerrahi bir seçenek olmakla birlikte dikkat edilmesi gereken noktalar: 1) günümüze kadarki bildirilerde izlem kısadır, 2) lezyonlar endoskopik olarak veya floresans veya kromoendoskopiyle görülebilir olmalıdır, 3) kısa vadede rekürrens siktir ve 4) geride risk altında bir mukoza kısmı yine de kalmaktadır. Bu tekniğin gözle görülmeyen veya multifokal lezyonlar için kullanımı halen gelişmektedir. Gözle görülmeyen lezyonlara yönelik olarak çepeçevre EMR 12 hastalık bir seride uygulanmış ve bunlarda rekürren displazi, karsinoma veya Barrett epitelile karşılaşılmamıştır (32).

**d. Kombine EMR ve FDT:** Konvansiyonel EMR’nin geride risk taşıyan mukozanın kalması gibi sınırlamaları ışığında, EMR ile FDT’nin birlikte uygulandığı çoklu tedavi seçeneği içeren kombinasyonlar; alternatif tedavi yaklaşımları olarak ileri sürülmüştür. Pacifico ve ark. cerrahi için uygun olmayan veya cerrahiye reddeden hastalarda çoklu endoskopik tedavi yaklaşımı ile cerrahi rezeksiyonu karşılaştırmışlardır (33). Bir yıllık izlem sonunda cerrahi grupta karşılaştırıldığında, kombine tedavi uygulanan grupta %17 oranında kanser gözlenmeye devam ederken, cerrahi olarak tedavi edilen grupta ise hiçbir olguda kanser rekürrensi bildirilmemiştir. Buna karşılık cerrahi girişim grubunda mortalite oranı %2 ve komplikasyon oranı %31 iken diğer grupta ise bu oranlar sırasıyla %0 ve 4 olmuştur.

Yakın zamandaki bir sistematik derlemeye göre, ablasyon tedavisinin, high-grade displazi veya yüzeysel adenokarsinoma saptanıp operasyon için uygun olmayanlar ve operasyonu kabul etmeyenlerde endike olduğu ileri sürülmüştür. BÖ gözlenen hastalarda kanser riski yine de düşük olduğundan intestinal metaplazi varlığında displazi gözlenmeyen hastalarda ablasyon tedavisi endike değildir (29).

## KEMOPREVANSIYON

BÖ'na eşlik eden intestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinomada COX-2 ekspresyonunun arttığı ve ex vivo organ kültürü sistemlerinde aralıklı asit ve safra tuzlarıyla karşılaşmanın bu ekspresyonu arttırdığı bildirilmektedir. On gün süreyle COX-2 inhibitörü verilmesi BÖ'lu hastalarda COX-2 ekspresyonunu geriletmiş ve özofagus adenokarsinom hücre kültürlerinde selektif COX-2 inhibisyonu hücre çoğalmasını azaltmış ve apoptozisi arttırmıştır. Nitekim selektif veya non selektif COX antagonistlerinin kullanılmasının asit süpresyonu olsun ya da olmasın BÖ'lu hastalarda adenokarsinom riskini azaltabileceği düşünülmüştür. Sistemik bir derleme ile aspirin veya NSAID kullanımının özofagus adenokarsinomu gelişiminde koruyucu bir katkı sağladığı sonucu ortaya konmuştur (34).

Sonuç olarak, BÖ'nun ağır bir GÖR komplikasyonu olduğu ve özofagus adenokarsinomu riskini artırdığı

açıktır. BÖ hastalarının tedavisi; GÖR semptomlarını azaltmaya ve BÖ'lu hastaları endoskopik olarak izlemeye (sürveyans) odaklanmalıdır. Bununla birlikte BÖ ile ilgili birçok soru yanıtsız kalmaktadır. Eldeki in situ inceleme yöntemleriyle ne yazık ki endoskopik olarak displazi ve kanser kesin olarak saptanamamakta ve displazinin fokal yapısı nedeniyle uygun yerden etkin biyopsi almak güç olmaktadır. Ayrıca patolojiler arasında displazi değerlendirmesinin uyumsuz olması ve özofajektomi örneklerinde bile intramukozal karsinoma ile high-grade displazinin ayırt edilmesi sorun yaratmaktadır. BÖ tanı ve tedavisinde en önemlisi yakın endoskopik izlem ve displazi ve/veya kanser gözlemlendiğinde kliniğin ve klinisyenlerin deneyimi doğrultusunda tedavi yaklaşımıdır. Bu konuya yönelik gastroenterologlar arasında ilginin artması ve sürveyans anlayışının gelişmesiyle birlikte, iyi planlanmış ve çok merkezli çalışmalar yapılarak birçok soru yanıt bulacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Gary W, Falk. Diagnosis and Surveillance of Barrett's Esophagus. Chapter 28, Part 2 in; Clinical Gastrointestinal Endoscopy. Eds; Gregory Ginsberg, Michael Kochman, Ian Norton, Cristopher Gostout. Elsevier Saunders. Philadelphia. 1<sup>st</sup> edition. 397-415, 2005.
2. Joel E. Richter. Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. Chapter 42. In Eds. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8<sup>th</sup> Ed. Pennsylvania. Saunders. 2006. Sec V. 905-31.
3. Fléjou JF, Svrcek M: Barrett's oesophagus – a pathologist's view. Histopathology 2007; 50: 3-14.
4. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: A systematic review. Gastroenterology 2002; 122: 26-33.
5. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, et al. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's columnar epithelium. Gastroenterology 1997; 112: 760-5.
6. Fass R, Hell RW, Gorewall HS. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length Gut 2001; 48: 310-3.
7. Drovilic DM, Goddard KA, Chak A, et al. Demographic and Phenotypic features of 65 families segregating Barrett's esophagus and oesophageal adenocarcinoma J Med Genet 2003; 40: 651-3.
8. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: Goblets, goblets, goblets. Gastrointest Endosc 1996; 44: 91-4.
9. Mc Clave SA, Boyce HW, Gottfried MR. Early diagnosis of the columnar-lined esophagus: A new endoscopic criterion. Gastrointest Endosc 1987; 33-413-6.
10. Armstrong D, Review article. towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's oesophagus and columnar metaplasia. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl.5): 40-7.
11. Eloubeidi MA, Provenzale D. Does this patient have Barrett's esophagus? The utility of predicting Barrett's esophagus at the index endoscopy. Am J Gastroenterol 1999; 94: 937-43.
12. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P et al. Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. Am J Surg Pathol 2001; 25: 1188-93.
13. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. Ann Intern Med 2000; 132: 612-20.
14. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, et al. Comparison of methylene blue directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: A preliminary study. Gastrointest Endosc 2001; 54: 294-301.
15. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozynski M, et al. Is there a publication bias in the reporting of the cancer risk in Barrett's esophagus? Gastroenterology 2000; 119: 333-8.



16. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95.
17. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, et al: Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high risk groups: A cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 176-86.
18. Sonnenberg A, Soni A, Sampliner RE. Medical decision analysis endoscopic surveillance of Barrett's esophagus to prevent oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 41-50.
19. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus: A reaffirmation. *Hum Pathol* 2001; 32: 368-78.
20. Levine DS, Reid BJ. Endoscopic biopsy technique for acquiring larger mucosal samples. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 332-7.
21. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3089-96.
22. Falk GW, Rice TW, Goldblum JR, et al. Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 170-6.
23. Pellegrini CA, Pohl D. High-grade dysplasia in Barrett's esophagus: Surveillance or operation? *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 131-4.
24. Falk GW. Cytology in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13: 335-48.
25. Canto MI, Setrakian S, Willis J, et al. Methylene-blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 560-8.
26. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, et al. Squamous islands in Barrett's esophagus: What lies underneath? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 332-5.
27. Srinivasan R, Katz PO, Ramakrishnan A, et al. Maximal acid reflux control for Barrett's oesophagus: Feasible and effective. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 519-24.
28. Low DE, Levine DS, Dail DH, et al. Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 80-5.
29. Eisen GM. Ablation therapy for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 760-9.
30. Fennerty MV, Corless CL, Sheppard B, et al. Pathologic documentation of complete elimination of Barrett's metaplasia following endoscopic multipolar electrocoagulation therapy. *Gut* 2001; 49: 142-4.
31. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang K, et al. International, multicenter, partially blinded, randomised study of the efficacy of photodynamic therapy using porfimer sodium for the ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus Results of 24 month follow up (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124: A-20.
32. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: A new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 854-9.
33. Pacifico RJ, Wang KK, Wongkeesong LM, et al. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 252-7.
34. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56.