

Barrett Özofagusunun Tanı ve Takip Prensipleri

Ahmet UYGUN, Murat ARSLAN

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

BARRETT ÖZOFAGUSU

Barrett özofagusu kronik gastroözefajial reflünün (GÖR) bir komplikasyonudur. Çok katlı yassı epitelin yerini endoskopik olarak saptanabilen herhangi bir uzunluktaki kolumnar epitelin alması ve histolojik olarak goblet hücresi ile intestinal metaplazinin varlığının gösterilmesi şeklinde tanımlanabilir (1). Kolumnar epitel 3 cm'den kısa ise kısa segment Barrett özofagus (KSBÖ), 3 cm. ve daha uzun ise uzun segment Barrett özofagus (USBÖ) olarak sınıflandırılır. GÖR'lü hastalarda Barrett özofagusu gelişme riski hiatal herni, duodenogastrik reflü varlığı, özofagus asit klirensinde azalma ve alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncında azalma ile ilişkilidir (2). Barrett özofagusu (BÖ) zemininde adenokanser gelişme riski genel popülasyona göre 30-125 kat artmış olarak bulunmuştur (3). Shaheen ve arkadaşları BÖ'da yılda %0.2-2.0 oranında adenokarsinom gelişme riski olduğunu söylemişlerdir (4). Bu veriler ışığında BÖ'nun tanısının konması ve takip prensipleri giderek artan bir önem kazanmıştır.

Barrett özofagusu tanısının uygun konulması için özefagogastrik bileşke ve AÖS'inin histolojisini ve anatomisini iyi bilmek gerekir. Müsküler özefagogastrik bileşke, midenin proksimal kısmıyla birleşen özofagusun en distal parçasıdır. Endoskopik olarak gastrik mukozal foldların proksimal kenarlarına yakın olan bölgeye rastlamaktadır. Mukozal özefagogastrik bileşke (Z hattı), yassı epitelin kolumnar epitel ile kesiştiği yerdir. Müsküler özefagogastrik bileşke Z hattı ile aynı düzeyde ya da 1-2 cm. üstündedir. Fizyolojik reflüye bağlı olarak özofagusun distal birkaç santimetresinde kardiyak ya da fundal tip

mukoza görülebilir. Güney Kaliforniya Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada distal özofagusta kardiyak tip mukozal metaplazi sık rastlanmış ve asit reflüsüyle kuvvetli ilişki gösterilmiştir (5).

Normal olarak gastrik kardiyanın varlığı halen tartışma konusudur. Klasik bilgilerimize göre, distal özofagusun yassı epiteli ile asit üreten fundal mukoza arasındaki alanda yer almaktadır. Chandrasoma ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalara göre, gastrik kardiyaya normal bir yapı değildir; kardiyak mukoza metaplazik bir durumdur (6, 7). Kilgore ve ark'ı 18 yaş altı, BÖ ve GÖR öyküsü olmayan 30 hastanın özefagogastrik bileşkesini otopside incelemişler ve tüm vakalarda gastrik mukozaya rastlamışlardır. Lokalizasyonu ise özefagogastrik bileşkenin gastrik tarafında 1-4 mm. lik alan olarak tespit etmişlerdir (8).

Epidemiyoloji: BÖ prevalansı erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazladır (9). Çocukluk çağında oldukça nadirdir, gelişme yaşı ortalama 40 olarak tahmin edilmekle birlikte tanı konma yaşı ortalama 60'tır (10). Cameron ve ark.'ı Barrett özofagusunun genel popülasyonunda prevalansını 100000'de 22.6 olarak saptamışlardır ki bu oran otopsi serilerinde 21 kat daha yüksek bulunmuştur (11). Minnesota'da yapılan toplum kökenli bir çalışmada ise KSBÖ insidansı 100000'de 8.8, USBÖ insidansı 10.5 olarak bulunmuştur (12). BÖ'da kalıtsal yatkınlık üzerinde de durulmuştur. İki veya daha çok akrabasında BÖ olan 10'dan fazla aile taranmış, diğer aile bireylerinde de BÖ olmaksızın reflü varlığı saptanmıştır (13). Reflü hastalığında monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha yüksek

konkordans bulunmuş ve genetik faktörlerin reflüye yatkınlık oranı %31 olarak değerlendirilmiştir (14). Reflüsü olan hastaların birinci derece akrabalarında reflü görülme prevalansı kontrol grubuna göre 2.2-4.8 kat daha yüksek bulunmuştur (15). Semptomatik BÖ'ü olan hastaların akrabalarında da BÖ olasılığı reflüsü olan diğer hastalardan 2 kat daha fazladır (16). Görüldüğü üzere genetik faktörler reflü hastalığına yatkınlık yaratmakta ve sonuçta BÖ gelişimine eğilimi arttırmaktadır.

Patogenez: BÖ edinsel bir hastalıktır. En sık nedeni gastrik asit ve safra reflüsüdür. Sık reflü semptomları gösteren hastaların %5'inde USBÖ saptanmıştır (17). Öncesinde BÖ tanısı almamış adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %60'ında kronik reflü semptomları olduğu anlaşılmıştır (18). On yıldan uzun süren reflü semptomları olan hastalarda USBÖ gelişim oranı %10.3 iken 10 yıldan kısa süreli reflü semptomları olanlarda bu oran %2.2 bulunmuştur (16). Özofagus adenokarsinomu olan hastalarda GÖR prevalansı, BÖ olanlarda %39 iken, olmayanlarda %8 bulunmuştur (19). Gastrik asit reflüsünün yanı sıra safra ve pankreas sıvısı içeren duodenogastroözofageyal reflü patogenezde önemli rol oynamaktadır. BÖ'ü hastalarda, komplikasyon oluşturmamış GÖRH'ı olanlara ve sağlıklı kontrol grubuna göre duodenoözofageyal reflü daha sık görülmüştür (20). Zhang ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada duodenoözofageyal reflünün özofagus mukozasında kalınlaşmaya neden olduğu, konjuge ve ankonjuge safra asitlerinin COX-2 ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür (21). BÖ'ü hastalarda artmış COX-2 ekspresyonu, proliferasyonu artırarak ve apoptozisi inhibe ederek adenokarsinomun metastatik potansiyelini artırabilir (22). Bir başka çalışmada metaplazik mukozada, displazi ve adenokarsinomada COX-2 ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (23). Son dönemlerde GÖRH'da oksidatif stresin arttığı ve bu durumun da BÖ gelişiminde rol oynadığı bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir (24). BÖ'ü hastalarda, özelleşmiş kolumnar epitel uzunluğu yaş ve devam eden reflü özefajit durumuyla artış göstermez, muhtemeldir ki BÖ tüm uzunluğu boyunca hızla oluşmakta ve sonrasında da sabit olarak kalabilmektedir (25).

BARRETT ÖZOFAGUSUNUN ENDOSKOPİK TANISI

BÖ endoskopik olarak başlıca 3 şekilde görülebilir.

1. Dil şeklinde,

2. Adacık şeklinde,

3. Çepeçevre,

Özelleşmiş kolumnar epitelin Z hattından proksimale doğru özofagusun bir ya da birkaç kenarından diller şeklinde ilerlemesi dil şeklinde, skuamoz epitel içinde odaklar halinde bulunması ile adacık ve skuamoz epiteli çepeçevre yukarı itecek şekilde yerleşmesiyle de çepeçevre tip endoskopik Barrett görünümü ortaya çıkar. Gastroenterologlar tarafından BÖ'nün endoskopik olarak varlığının kesin ifadesi birçok nedenden dolayı güçlükler içermektedir. Bunlardan birincisi hiatal herni varlığıdır. Bu sıklıkla BÖ'na eşlik eder. Bu durum, özefagogastrik bileşkenin tanınmasında zorluk yaratır. İkincisi AÖS bölgesini tanımlayan bir anatomik işaretin olmamasıdır. Bundan dolayı alınan biyopsi materyalinin BÖ'na mı yoksa kardiyaya mı ait olduğu tam olarak anlaşılamayabilir. Weinstein ve ark.'nın 603 hastayı kapsayan çalışmalarında, endoskopik olarak BÖ tanısı alan hastaların %36'sında histolojik olarak BÖ saptanmıştır (26). Almanya'da yapılan ve 979 hastayı kapsayan bir çalışmada ise endoskopik tanının sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %63 ve %91 olarak bulunmuştur (27). Barrett epitelinin daha iyi tanınması ve biyopsilerin daha etkin alınabilmesi amacıyla bazı boyalar da kullanılabilir. Bunlar, lugol iodin, toluen mavisi, indigo karmın ve metilen mavisi gibi boyalardır. Metilen mavisi KSBÖ'nu tanımda ve biyopsiyi yönlendirmede daha çok tercih edilir (28). Yine magnifiye endoskoplar da mukoza hakkında daha iyi bilgi verir (29).

BARRETT ÖZOFAGUSU'NUN HİSTOLOJİK TANISI

BÖ'nün kesin tanısı histopatolojik olarak konur. Özelleşmiş kolumnar epitel varlığı tanı için gereklidir. Histolojik olarak, özelleşmiş kolumnar epitel 2 tip hücre ile karakterizedir. Bunlar kolumnar hücreler ve goblet hücreleridir. Goblet hücreleri, geniş, müsinle yüklü stoplazması olan, fıçı şeklindeki hücrelerdir. pH 2, 5'da alcian mavisiyle boyandıklarında asit müsin pozitifdirler (siyalomüsin ve sülfomüsin). Kolumnar hücreler ise ışık mikroskopunda gastrik foveolar ve intestinal absorbtif hücrelere benzer. Nötral müsin içeren foveolar kolumnar hücrelerin aksine BÖ'nün kolumnar hücreleri alcian mavisiyle boyanan asit müsin içerirler ancak boyanın yoğunluğu goblet hücrelerindeki kadar değildir (30). Goblet hücrelerinin aksine bu hücreler BÖ tanısı için yeterli değildir.

Mukozaanın daha derin bölgelerinde enterokromafin hücreler, gastrin ve somatostatin içeren endokrin hücreler, nadiren paneth hücreleri de görülebilir.

ÖZEFAGOGASTRİK BİLEŞKEDEKİ BÜTÜN İNTESTİNAL METAPLAZİLER BARRETT ÖZOFAGUSU MUDUR?

İlk olarak Spechler ve ark.'ı erişkinlerde özefagogastrik bileşke bölgesinde, sıklıkla tanımlanmamış intestinal metaplazi alanları olduğunu rapor etmişlerdir (31). Endoskopik olarak BÖ olmayan 142 hastanın 26'sında (%18) bu bölgede intestinal metaplazi görülmüştür. Sonraki çalışmalar da bu bölgedeki intestinal metaplazi oranını %9 ile %36 arasında göstermiştir (32). Bu bölgedeki intestinal metaplazinin bir kısmı GÖRH ile birliktelik gösterirken, bir kısmı da yaşlanmayla ilgilidir (33, 34). Ancak bu çalışmalarda intestinal metaplazilerin bir kısmı distal özofagusta iken bir kısmı da gastrik kardiyadadır.

GASTRİK KARDİYANIN İNTESTİNAL METAPLAZİSİ

Üst GİS endoskopisi yapılan erişkinlerde, gastrik kardiyada intestinal metaplazinin %5, 3 ile %23 oranında rastlandığı görülmüştür (35). Popülasyon farklılığı ve biyopsi sayılan bu rakamsal farkı doğurabilir. Örneğin, Morales ve ark.'ının yaptığı çalışmada katılımcıların %95'i erkek, ortalama yaş 62 ve kardiyadan 5'er biyopsi alınmış, İntestinal metaplazi oranı %23 bulunmuş (36). Goldblum ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise kardiyadan ikişer biyopsi alınmış ve oran %9 bulunmuş (37).

Kardiyak intestinal metaplazi gelişiminde *Helicobacter Pylori* (HP) enfeksiyonu ve GÖRH'nin rolü tartışmalıdır. Berg ve ark.'ı bu bölgedeki intestinal metaplaziyi GÖRH, özofagus asit maruziyetinde artış, hiatal herni, defektif alt özofagiyal sfinkter ve eroziv özefajit ile korele bulmuşlar (38). İntestinal metaplazi varlığında GÖRH'nin seyri daha kötü olarak tespit edilmiş. Kardiyak intestinal metaplazili hastaların %17'sinde HP (+) ve midenin diğer bölgelerinde intestinal metaplazi bulunma oranı %6, 9 idi. Ancak Hackelsberg ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise endoskopik olarak skuamokolumnar bileşkesi ayırt edilemeyen ve kardiyak intestinal metaplazisi olan hastalarda sıklıkla HP enfeksiyonu görülmüş. Midenin diğer bölgelerinde de intestinal metaplazi varmış. Endoskopik olarak saptanan BÖ'nun aksine özefagogastrik bileşke'deki intestinal metaplazi erkek cinsiyet ve GÖRH'ı ile yüksek birliktelik göstermiş (39). Bu bulgu, Hirota ve

ark.'ı tarafından da teyid edilmiştir (35). Goldblum ve ark.'ı tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kardiyak intestinal metaplazi kontrol grubunda GÖRH'a göre daha yüksek (sırasıyla %22-%3) ve tüm hastalarda karditis tespit edilmiş. Hastaların çoğunda, HP enfeksiyonu ve midenin diğer bölümlerinde intestinal metaplazi varmış (37). Goldblum ve ark.'nın yaptıkları bir başka çalışmada karditis prevalansı kontrol grubunda, GÖRH ve BÖ'lu hastalara göre daha yüksek imiş (sırasıyla, %30, %23, %11). HP prevalansı ise her 3 grupta da aynı tespit edilmiş. Karditis ve HP enfeksiyonu birlikteliği ise %82 imiş. Kardiyada intestinal metaplazi %5 olguda saptanmış ve bunların çoğunluğu kontrol grubundaki olgularmış. Kardiya intestinal metaplazisinin kronik GÖRH ile ilişkili olmadığı ancak HP ve midenin diğer bölgelerindeki intestinal metaplazi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (40). Ancak Guelrod ve ark.'ı ise kardiyak intestinal metaplazi ile GÖRH, karditis ve HP enfeksiyonu arasında bir ilişki bulamamışlardır (41).

BARRETT ÖZOFAGUSU VE KARDİYAK İNTESTİNAL METAPLAZİNİN DİSPLAZİ VE ADENOKARSİNOMAYA İLERLEMESİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ NELERDİR?

Barrett özofaguslu tüm hastalarda adenokarsinom riski artmış olmakla birlikte bazı hastalarda risk diğerlerine göre daha yüksektir. Epidemiyolojik çalışmalara göre bu risk yaşlı ve beyaz erkeklerde daha sıktır (42, 43). Obezite, sigara kullanımı ve HP prevalansının azalması da risk faktörleri arasında gösterilmiştir (44, 45). Epitelyal displazi varlığı (özellikle high grade dysplasia -HGD-) senkron ve metakron adenokarsinom için risk faktörüdür (46). Prospektif çalışmalar özelleşmiş kolumnar epitelin HGD'ye ve sonrasında adenokarsinomaya dönüşümünü göstermiştir (47, 48). Adenokarsinomun kısa Barrett özofagusu zemininde de gelişebileceği bildirilmiştir (49). Bununla birlikte Barrett mukozasının uzunluğunun artmasıyla malignensi riskinin arttığı söylenmektedir (35).

Kısıtlı sayıda prospektif çalışmalar olmakla birlikte, kardiyak intestinal metaplazinin displazi ve karsinomaya ilerlemesi, BÖ'una göre çok daha düşük risk taşımaktadır. Sharma ve ark.'ı, takip ettikleri 34 kardiyak intestinal metaplazili hastaların sadece bir tanesinde LGD (low grade dysplasia) saptamıştır (50). Morales ve ark.'ı ise 12-46 aylık takipte 28 hastadan sadece bir tanesinde LGD saptamışlardır (51). KSBÖ'lu ve kardiyak intestinal metaplazili

hastaların 31 aylık takiplerinde displazi gelişimi sırasıyla %12 ve %3 olarak bulunmuştur (52). Bu veriler, kardiyak intestinal metaplazi ile özofagusun intestinal metaplazisini ayırmanın, displazi ve karsinomaya ilerleme riski yönünden oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

BARRETT ÖZOFAGUSU İLE KARDİYAK İNTESTİNAL METAPLAZİNİN AYRIMINDA YARDIMCI YÖNTEMLER NELERDİR?

Biyopsi yerinin tam olarak saptanamaması, her iki bölgenin intestinal metaplazisinin benzerlikleri ve klinik önemlerinin farklılığı nedeniyle ikisinin ayrımının yapılması önemlidir. Bu ayrımı yapmada sitokeratin (CK) alt gruplarının histokimyasal olarak boyanması önemlidir. Ormsby ve ark'ı, CK7 ve CK20'nin immünreaktivitesini araştırmışlar (52). Uzun segment Barrett özofagusu ve intestinal metaplazili distal gastrik rezeksiyon materyalini kullanmışlardır. Uzun segment Barrettte, yüzeysel ve derin CK7 immünreaktivitesi ve yüzeysel CK20 immünreaktivitesi tespit edilmiş. Buna karşın, distal gastrik intestinal metaplazi incelendiğinde, inkomplet intestinal metaplazi alanlarında yamalı tarzda yüzeysel ve derin CK20 immünreaktivitesi, komplet intestinal metaplazide ise güçlü yüzeysel ve derin CK20 immünreaktivitesi tespit edilmiştir. CK7, her iki intestinal metaplazide yok ya da yamalı şekilde tespit edilmiş. Ormsby bu çalışmayı daha da ilerleterek endoskopik biyopsi materyalinde çalışmış. Biyopsiler retrofleksiyonda iken alınmış ve kardiyak intestinal metaplazili hastalarda normal Z çizgisi tespit edilmiş. Uzun segment Barrett özofaguslu hastaların tümünde CK7 ve CK20 paterni varken, kardiyak intestinal metaplazili hastalarda bu paternlere rastlanılmamış (53). Bu çalışmalar, CK alt gruplarının ayırıcı kullanılabileceğini göstermektedir.

Glickman ve ark'ı kısa ve uzun segment Barrett özofagusunda CK alt gruplarının immünreaktivite-lerini çalışmışlar, Ormsby'nin bulgularına benzer bulgular elde etmişlerdir (54). Her iki Barrettte de benzer immünreaktivite özellikleri saptamışlardır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda sitokeratin alt gruplarının BÖ ile kardiyak intestinal metaplaziyi ayırmada etkin olmadığı kanısına varılmıştır (55, 56). Going ve ark.'larının yaptıkları çalışmada her iki durumun ayırıcılığında telomeraz aktivitesinin daha etkin olduğu görülmüştür. BÖ'nda telomeraz aktivitesi artmış iken, kardiyak intestinal metaplazide artma görülmemiştir (57).

BARRETT ÖZOFAGUSUNDA KANSER TAKİBİ NASIL YAPILMALIDIR?

American College of Gastroentology'ye (ACG) göre kronik GÖRH semptomları olan hastalar olası BÖ yönüyle endoskopik incelemeye alınmalıdır. BÖ'nda ise displazinin olup olmaması, varsa derecesine göre takip aralığı belirlenmelidir. Görülen ülser ya da nodüler oluşumlardan da ayrıca örneklemeler yapılmalıdır (48). Barrett segmenti boyunca 2 cm. aralıklarla ve her dört kadrandan da jumbo forsepsi ile biyopsi almak gerekmektedir. HGD varlığında aralıklar 1 cm.'ye indirilmelidir (25). Takibin gerçek maliyet/yarar oranı ise bilinmemektedir. 50 yaş üstü BÖ'lu hastaların takibi, GÖRH olanların BÖ gelişimi yönüyle takibine göre daha yüksek yarar ve daha düşük maliyet oranına sahiptir (58). Takibin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran bir anket çalışmasında, kanser olasılığının varlığı nedeniyle yaşam kalitesindeki düşüş kabul edilebilir olarak bulunmuştur (59). Endoskopik takiple saptanan BÖ zemininde gelişen adenokarsinomalar, disfaji semptomu gelişen Barrettli lerde saptandıktan daha erken dönemde olmakta ve daha iyi prognoz göstermektedir. Bu verilerin ışığında, BÖ'nda endoskopik takip uygulaması oldukça akılcıdır.

DISPLAZİNİN HİSTOPATOLOJİK TANISI

Displazi, köken aldığı bezin bazal membranında sınırlı kalan epitelyal neoplazi varlığıdır (60). Barrett özofagusundaki displazi inflamatuvar bağırsak hastalıklarındakine benzemez, normal konfigürasyonunu koruyan bezlerden köken alırken, nükleer tabakalanma göstermez. Displaziler, LGD, HGD ve kesin olmayan displaziler şeklinde tanımlanabilirler.

LGD: Kript yapısı, minimal distorsiyon olmakla birlikte korunmuştur. Kriptlerin bazal yansında atipik nükleuslar vardır. Nükleuslar değişen boyutlarda hiperkromazi gösterirken konturları düzensizdir. Distrofik goblet hücreleri vardır ve sayıları belirgin olarak azalmıştır.

HGD: Kriptlerde villiform, kribriform ya da dallı şekiller gözlenir. LGD'den daha fazla nükleer polimorfizm ve hiperkromazi gözlenir. Kriptlerin luminal taraflarında nükleer tabakalanmalar vardır.

İntramukozal adenokarsinom ile HGD ayrımı önem taşımaktadır. İntramukozal adenokarsinomda, neoplastik hücreler bazal membranı geçmiş, lamina

propriyaya infiltre olmuştur. Özofagus mukozasında lenfatik kanallarnın olması nedeniyle küçük de olsa bölgesel lenf nodu metastazı olabilir (61).

Özellikle inflamasyon ve ülserasyon zeminindeki rejeneratif değişikliklerle displaziyi ayırmak güç olabilmektedir. Eğer patolog ikisi arasında karar veremezse olası displaziden söz eder. Yine bazı vakalarda hücrel atipi olmaksızın glandüler atipi vardır ki bu da olası displazi olarak rapor edilir.

REJENERATİF DEĞİŞİKLİKLERİN DİSPLAZİDEN AYIRIMI?

Barrett mukozası metaplazik olduğundan, bazal bir atipi her zaman vardır ve displazi açısından takip edilmelidir. Bazal atipi mukozanın bazalindeki bezleri içerir, yüzey epiteli normaldir. Bunun yanı sıra Barrett mukozasında nadir olmayarak akut ve kronik inflamatuvar hücreler bulunur. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında olduğu gibi, nötrofil aracılı epitel hasar rejeneratif hücrel değişiklikleri tetikler ve bunun displaziden ayrımı güçtür.

Aktif inflamasyonun olduğu durumlarda displazi tanısı için daha konservatif davranılmalıdır. Displastik epitelde de nötrofiller bulunabilir ancak diğer kanıtlar da ikna edici olmalıdır.

Mukozanın küçük büyütmedeki görüntüsü çok önemlidir. Gerçek displazide hücrel hiperkromazi vardır. Daha yüksek büyültmelerde atipi teyit edilmelidir. Hücrel değişikliklerin sadece bez yapısında değil epitelde de olması gerekmektedir.

Displastik değişikliklerde değişken nükleer hiperkromazi ve polimorfizm vardır. Hücreler komşu hücrelerden daha farklı görünürler. Aynı kripte bazı hücreler düzensiz nükleer kontur ve hiperkromazi gösterirler. Rejeneratif değişikliklerde de nükleer hiperkromazi ve polimorfizm görülebilir ancak düzeyi daha azdır. Displastik hücrelerde nükleostoplazmik oran daha büyüktür ve çekirdek konturları düzensizdir. Rejeneratif değişikliklerde hem çekirdek hem de stoplazma artmıştır ancak oranları değişmemiştir. Çekirdek yapısı ise daha düzgün ve yuvarlıktır (62).

BARRETT ÖZOFAGUSUNDA KANSER PATOGENEZİ

G₁'den S fazına geçmeyi indükleyen p¹⁶ ve p⁵³ gibi tümör süpresör genlerin inaktivasyonu patogeneizde önemli görülmektedir (84). P¹⁶ üç şekilde inaktive olur. Mutasyon, heterozigosite kaybı ve promoter bölge metilasyonu. P¹⁶ Barrett segmentlerinde klonal ekspansiyona neden olarak endoskopik bi-

yopside saptanma kolaylığı sağlar. P¹⁶ inaktivasyonu erken dönemde görülür. P⁵³ ise daha geç dönemde inaktive olur. İnaktivasyonu mutasyonla ya da heterozigozitenin kaybıyla gerçekleşir. P⁵³ geninde heterozigozite kaybı artmış 4N fraksiyonu ve anöploid ile karakterizedir ki bu da karsinoma ya ilerlemede önemlidir (85). Son dönemlerde, risk sınıflamasında akım sitometre ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. 5 yıllık kümülatif riski araştıran bir çalışmada 4N artışı ve anöploid olan Barrett özofagusunda karsinoma insidansı sırasıyla %56 ve %43 olarak bulunmuştur. Bunların olmadığı durumlarda insidans %5'dir (72). Anöploid hücre popülasyonu olan hastalarda DNA içeriği >2, 7N olanlar, <=2, 7N olanlara göre karsinomaya ilerleme riski daha yüksektir (86). 13 yıl süren 30 hastalık bir çalışmada akım sitometresi normal olan 17 hastada displazi ya da karsinom gelişmemişken; anöploid olan 13 hastanın 6'sında (%46) displazi ya da karsinom gelişmiştir (87).

BARRETT ÖZOFAGUSUNDA GÖZLEMCİYE BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER VE ÖRNEKLEME HATALARI NELERDİR?

Displazi, Barrett segmenti boyunca diffüz olabileceği gibi küçük bir alana sınırlı olabilir ya da fokal olabilir. Displazinin diffüz olduğu durumlarda dört kadran biyopsisi displaziyi saptamada etkin olacaktır. Bu yöntemle küçük fokal displaziler atlanabilir. HGD ve erken adenokarsinoma gross olarak tanınabilen lezyonlar olmadığından yaygın örnekleme yapılması tanınasal açıdan önemlidir (46). İki farklı çalışmada, HGD'li hastalarda cerrahi öncesinde, her dört kadrandan, ikişer cm. aralıklarla biyopsiler alınmış, cerrahi materyallerde beraberrinde karsinom görülmesi sırasıyla 2/19 (%10, 5), 4/12 (%33) oranında bulunmuştur (63, 64). HGD'li 123 hastada, 4 kadrandan 1'er cm. aralıklarla alınan biyopsiler sonucunda 45 hastada karsinom saptanmış, saptanan karsinomların %96'sının intramukozal olduğu görülmüş (65). Bu veriler örnekleminin önemini çarpıcı şekilde vurgulamaktadır. Bir kez displazi saptandıktan sonra, sonraki biyopsilerde displazi olmaması gastroenteroloğu rahatlatmamalıdır.

Bir diğer sorun da displazinin sınıflaması konusunda olmaktadır. Bu sorun en çok displazinin olmaması ile olası displazi ya da LGD arasında olmaktadır (66). GiS patolojisinde özelleşmiş patologlar arasında bile derecelendirme farklılıkları gözlenmektedir.

HGD'NİN DOĞAL SEYRİ

HGD, invazif adenokarsinom komşuluğunda sıklıkla görülür ve öncü lezyon olarak kabul edilir. HGD, metakron ve senkron adenokarsinomlar için bir markıdır. HGD nedeniyle yapılmış özofagus rezeksiyonlarında %30-40 oranında adenokarsinom varlığı saptanmıştır (27, 67, 68). Falk ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada yaygın örnekleme yapılmış olmasına rağmen HGD nedeniyle opere edilen hastaların %33'ünde invazif adenokarsinom saptanmıştır (63). Weston ve ark.'ı, yaptıkları prospektif bir çalışmada ünifokal HGD'li 15 hastanın 8'inde (%53) invazif adenokarsinom ya da multifokal displazi odakları gelişimi saptamışlardır (69).

Schnell ve ark.'ı 20 yıl süreyle 1099 Barrett özofaguslu hastayı takip etmişler. Sadece 79 (%7) tanesinde herhangi bir zamanda HGD saptamışlardır. Bunlardan 4 tanesinde bir yıl içinde karsinom saptamışlar, geriye kalan 75 hastanın 12'sinde karsinom gelişmiş. 5 ve 8 yıllık kümülatif insidansı %9 ve %15 olarak bulmuşlar. HGD'li 75 hastadan 21'i çalışma esnasında ölmüş, 20 tanesinde ölüm HGD'den bağımsız imiş. HGD'li hastalarda ölümün genelde özofagustan bağımsız olduğu ve karsinom olmaksızın saptanan HGD'nin benign seyirli olduğu sonucuna varmışlar (70).

Kansas City'de yapılan çalışmada ise 15 ünifokal HGD'li hastanın (%26), 7'si karsinomaya ilerlemiş, (%46), 7'si ise gerilemiştir (69). Buttar ve ark.'ı, difüz ya da fokal HGD'lerde (fokal HGD: 5 ya da daha az sayıda kriptte olması) 3 yıllık kümülatif karsinom insidansını sırasıyla %56 ve %14 olarak bulmuşlardır (71). Bir başka çalışmada da HGD'li hastalarda 5 yıllık kümülatif karsinom riski %59 olarak bulunmuştur (72).

LGD'NİN DOĞAL SEYRİ

LGD'nin doğal seyrine ait bilgiler azdır. Skacel ve ark.'ı 25 LGD'li hastayı takip etmişler. 7 hastada (%28) 2-43 ay içinde HGD (5) ve invazif karsinom (2) gelişmiştir. Bu çalışmada, iki ayrı patolojiden teyid edilen LGD tanısında progresyon %41 (7/17) bulunmuşken 3 ayrı patolojiden teyid edildiğinde, progresyon %80 (4/5) olarak bulunmuştur (73).

Schnell ve ark.'ı 738 LGD'li hasta takip etmişler. 20 yıllık süre içinde herhangi bir zamanda karsinom gelişmesi sadece 10 hastada (%1) görülmüş (70). Bir başka çalışmada da LGD'nin gerileme olasılığının karsinomaya ilerleme olasılığından 10 kat fazla bulunmuş (74). Diğer bir çalışmada HGD'den daha düşük displazi varlığında 5 yıllık kümülatif karsinom riski %3, 8 bulunmuştur. Normal, olası displazi ve LGD arasında fark bulunamamıştır (72). Yine Sontag ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 19 yıllık takipte, LGD'li 848 hastanın 18'inde (%2.1) adenokarsinom gelişimi gözlenmiştir (75).

BARRETTE BAĞLI DİSPLAZİDE TARAMAYA YARDIMCI YÖNTEMLER

Displazi ve karsinoma sekanslarını incelemek için akım sitometre ile DNA incelemesi çalışmaları yapılmıştır. 1987 yılında Reid ve ark.'ı DNA anöploidinde ve S faz fraksiyonunda artış saptamışlardır. Bunun histolojik bozukluk düzeyiyle paralel olduğunu görmüşler (76). 1992 yılında Reid ve ark.'ı Barrett özofaguslu 62 hastayı histolojik olarak ve akım sitometresi ile incelemişlerdir. Başlangıçtaki biyopsi materyalinde anöploidi ve artmış G2/tetraploid olan 13 hastanın 9'unda ortalama 34 aylık takipte HGD ve ya adenokarsinom gelişmiştir. Söz konusu DNA anomalisi olmayan 49 hastanın hiç birinde HGD ya da adenokarsinom gelişmemiştir (77). Reid ve ark.'ın yakın zamanda yaptıkları bir başka çalışmada ise, anöploidi ve artmış 4N fraksiyonu olmayan normal, olası displazi ve LGD'li hastalarda 5 yıllık kümülatif karsinom insidansı %0 iken, anöploidi ve artmış 4N fraksiyonu olanlarda insidans %28 bulunmuş. Artmış 4N fraksiyonu, anöploidi ve HGD olan durumlarda karsinoma insidansı sırasıyla %56, %43 ve %59 bulunmuştur (72).

Fenety ve ark.'ı ise akım sitometre ile displazi arasında uyumsuzluk görmüşlerdir (78). Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

BARRETTE BAĞLI METAPLAZİ, DİSPLAZİ VE KARSİNOMADA MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Bazı moleküler markırlar erken bazılar ise geç eksprese olurlar. Cyclin D1 ekspresyonu (11q13), p¹⁶'nın hipermetilasyonu ya da mutasyonu (9p21) erken bulgu olarak değerlendirilebilir (79). Displastik ve nondisplastik lezyonlarda artmış telomeraz RNA görülmüştür (80). Apoptozis inhibisyonu ve p⁵³ değişiklikleri de geç olarak görülebilirler (81).

BARRETT ÖZOFAGUSUNDA TARAMA VE TAKİP HANGİ ARALIKLARLA YAPILMALIDIR?

Barrett özofagusu, gastrik kardiya ve özofagusun adenokarsinoması yönüyle premalign bir lezyondur. Displazi ve adenokarsinoma gelişimini erkenden tanımlamak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla Barrett özofagusunda takip önemli bir konudur. ACG'nin bu konudaki takip önerisi displazi varlığına ve derecesine göre düzenlenmiştir (48).

Displazi Yok: İki kez displazi olmadığı endoskopik biyopsi ile teyid edildikten sonra 3 yılda bir endoskopik biyopsi ile takip yapılmalıdır.

LGD: Tekrar yapılan endoskopik biyopsi kontrolünde yine LGD saptanırsa displazi saptanmayana kadar yılda bir endoskopik biyopsi ile kontrol edilmelidir.

HGD: Endoskopik biyopsi tekrarlanır ve tanı bu konuda uzman bir patoloğ tarafından teyid ettirilir.

Fokal HGD saptanırsa 3 ayda bir endoskopik biyopsi ile takip gerekmektedir. Gözle görülebilen bir lezyon varlığında (mukozal nodülerite vs) endoskopik ablasyon yöntemi düşünülebilirse de genel kabul profilaktik özefajektomidir.

TAKİPTE ÖRNEKLEME

Reflü semptomları sorgulanmalı ve eroziv özefajit tedavi edilmelidir. Histolojik yanılma oranı bu şekilde azaltılabilir. Takip biyopsileri her dört kadrandan 2'şer cm. aralıklarla alınmalıdır. HGD saptanırsa 1'er cm aralıklarla jumbo biyopsi forsepsiyile alınması daha uygundur.

İdeal tarama yöntemi yüksek spesifiteye ve sensitiviteye sahip olmalı, kolay uygulanabilmeli ve hasta açısından düşük risk taşımalıdır. Gelecekte intestinal metaplaziyi tanımak için "laser induced fluorescence, reflektans spektroskopi ve fotodinamik çalışmalar kullanılabilir ki bu konudaki öncü çalışmalarda sensitivitenin %60-100, spesifitenin ise %70 civarında olduğu rapor edilmiştir (82, 83).

KAYNAKLAR

1. Sampliner RE, Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines on the diagnosis surveillance, and therapy of Barret's esophagus. Am. J. Gastroenterol. 1998; 93: 1028-32.
2. Dent J, Bremner CG, Collen MJ, et al. Working party report to the World Congresses of Gastroenterology, Sidney, 1990: Barret's esophagus. J Gastroenterol Hepatol.1991; 6: 1-22.
3. Spechler SJ, Robbins AH, Bloomfield, et al. Adenocarcinoma and Barret's esophagus: an overrated risk? Gastroenterology 1984; 87: 927-33.
4. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, et al. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barret's esophagus? Gastroenterology 2000; 119: 333-8.
5. Chandrasoma PT, Lokuhetty DM, DeMeester TR, et al. Definition of histopathologic changes in gastroesophageal reflux disease. Am J Surg Pathol.2000; 24: 344-51.
6. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: An autopsy study. Am J Pathol.2000; 24: 402-9.
7. Der R, Tsao-Wei DD, DeMeester T, et al. Carditis. A manifestation of gastroesophageal reflux disease. Am J Surg Pathol.2001; 25: 245-52.
8. Kilgore S, Ormsby AH, Gramlich TL, et al. The gastric cardia: fact or fiction? Am J Gastroenterol. 2000; 921-4.
9. Cameron AJ, Lomboy CT. Barret's esophagus: age, prevalence and extend of columnar epithelium. Gastroenterology 1992; 103: 1241-5.
10. Falk JW. Barret's esophagus. Gastroenterology 2002; 122: 1569-91.
11. Cameron AJ, Lomboy CT, Pera M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barret's esophagus. Gastroenterol 1995; 109: 1, 541-6.
12. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, et al. Secular trends in the epidemiology and outcomes of Barret's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. Gut, 2001; 48: 304-9.
13. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barret's esophagus associated with adenocarcinoma. Gastroenterology, 1992; 102: 1400-2.
14. Cameron AJ, Lagergen J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology 2002; 122: 55-9.
15. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1172-8.
16. Romero Y, Cameron AJ, McDonnel SK, et al. Barret's esophagus: prevalence in relatives with and without frequent symptoms. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1127-32.
17. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. Gastroenterol Clin N Am 1997; 26: 487-94.
18. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barret's esophagus on pathologic stage and clinical outcome of Barret's carcinoma. Gut 1998; 43: 216-22.

19. Incarbone R, Bonavina L, Saino G, et al. Outcome of esophageal adenocarcinoma detecting during endoscopic biopsy surveillance for Barret's esophagus. *Surg Endosc* 2002; 16: 263-6.
20. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-9.
21. Zhang F, Altorki NK, Wu YC, et al. Duodenal reflux induces cyclooxygenase-2 in the esophageal mucosa of rats: evidence of involvement of bile acids. *Gastroenterology* 2001; 121: 1391-9.
22. Triadafilopulos G. Acid and bile reflux in Barret's esophagus: a tale of two evils. *Gastroenterology* 2001; 121: 1502-5.
23. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, et al. Cyclooxygenase-2 expression in the Barret's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 990-6.
24. Farhadi A, Field J, Banan A, et al. Reactive oxygen species: are they involved in patogenesis of GERD, Barret's esophagus and the latter's progression toward esophageal cancer? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 22-6.
25. Coino M, Lapertosa G, Bianchi S, et al. Barret' esophagus: an update. *Critical reviews of oncology and hematology* 2003; 46: 187-206.
26. Weinstein WM, Leh W, Lewin K et al. How often is short-segment Barret's esophagus proven histologically? A prospective study. *Gastroenterology* (abstract) 2002; 122: A 293.
27. Endlicher E, Ruemmele P, Beer S et al. Endoscopic and histologic diagnosis of long and short Barret's esophagus (abstract). *Gastrointest endosc* 2002; 55: AB 201.
28. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, et al. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barret's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 289-93.
29. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H et al. Enhanced magnification endoscopy: A new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barret's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 559-65.
30. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WJ, et al. Shor-segment Barret's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol*.1996; 91: 981-6.
31. Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al. Prevalence of metaplasia at the gastroesophageal junction. *Lancet* 1994; 344: 1, 533-36.
32. Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, Jones DM. The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 507-11.
33. Nandukar S, Talley NJ, Martin CJ, et al. Short-segment Barret's esophagus: Prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997; 40: 710-15.
34. Trudgill MJ, Suvarna SK, Kapur KC, et al. Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy. *Gut* 1997; 41: 585-9.
35. Hirota WK, Loughney TN, Lazas DJ, et al. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 27-285.
36. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A. Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*.1997; 92: 414-18.
37. Goldblum JR, Vicari JJ, Falk GW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: The role of gastroesophageal reflux and H. pylori infection. *Gastroenterology* 1998; 114: 633-9.
38. Berg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*.1997; 226: 522-32.
39. Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastroesophageal reflux disease? *Gut* 1998; 43: 17-21.
40. Goldblum JR, Richter JE, Vaezi M, et al. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 302-11.
41. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H, et al. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a prospective study with enhanced magnification endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 584-9.
42. Sjögren RW, Johnson LF. Barret's esophagus: A review. *Am J Med*. 1983; 74: 3, 131-40.
43. Blot WJ, Devesa JJ, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
44. Ritenbaugh C, Sampliner R, Aickin CA, et al. Risk factors for Barret's esophagus: a life history approach to behavioural assessment in the distant past. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 459-68.
45. Gammon MD, Schoenber JB, Ahsan H et al. Tobacco, Alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia (abstract). *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
46. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, et al. Endoscopic biopsies diagnose high-grade dysplasia or early operable adenocarcinoma in Barret's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 1988; 94: 81-90.
47. Hameeteman W, Tytgat GNJ, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barret's esophagus: Development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989; 96: 1, 249-56.

-
48. Richard E, Sampliner MD. And The Practise Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updates Guidelines for the Diagnosis, surveillance, and Therapy of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-97.
 49. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G: Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 1992; 37: 137-143.
 50. Sharma P, Weston AP, Morales T, et al. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal esophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000; 46: 9-13.
 51. Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, et al. Long term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1, 677-80.
 52. Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol.* 1999; 30: 288-94.
 53. Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, et al. Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 119: 683-90.
 54. Glickman JN, Wang H, Das KM, et al. Phenotype of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the distal esophagus and gastroesophageal junction. An immunohistochemical study of cytokeratin 7 and 20, Das-1 and 45M1. *Am J Surg Pathol.*2001; 25: 894.
 55. El-Zimaity HMT, Graham DY. Cytokeratin subsets for distinguishing Barrett's esophagus from intestinal metaplasia in the cardia using endoscopy biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1378-82.
 56. Schilling D, Rosenbaum A, Rebel M et al. Cytokeratin 7/20 immunoreactivity dose not distinguish Barrett's esophagus from gastric intestinal metaplasia (abstract). *Gastroenterology* 2002; 122: A294.
 57. Going JJ, Keith NW, Flecher-Monaghan AJ et al. Zonation of mucosal phenotype and telomerase activity in Barrett's esophagus (abstract). *Gastroenterology* 2002; 122: A 289-A290.
 58. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergen J et al. Cost-effectiveness of screening and surveillance for Barrett's esophagus: more targeting screening, less surveillance (abstract). *Gastroenterology* 2002; 122: A287-A288.
 59. Provenzale D, Fisher DA. Quality of life of Barrett's patients enrolled in surveillance programs: Implication for clinical decision-making (abstract). *Gastroenterology* 2002; 122; A 18.
 60. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflamatuar bowel disease: Standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol.*1983; 14: 931-68.
 61. Goseki M, Koike M, Yoshida M. Histopathologic characteristics of earl stage esophageal carcinoma. A comperative study with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1088-93.
 62. John R, Goldblum MD, Gregory Y, et al. Dysplasia in Barrett's esophagus: Diagnostic pitfalls and natural history. *Sem Diag Pathol* 2002; 19: 12-9.
 63. 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.
 64. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia and early adenocarcinoma: A pathological study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 586-91.
 65. 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.
 66. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1988; 19: 166-78.
 67. Hamilton SR, Smith RRL. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol.*1987; 87: 301-12.
 68. Rice TW, Falk GW, Achkar E, et al. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 1, 832-6.
 69. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, et al. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1, 888-93.
 70. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec A, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001; 120: 1, 607-19.
 71. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001; 120: 1630-9.
 72. Reid BJ, Levine DS, Longton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low-and-high risk patient subsets. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1, 669-76.
 73. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and in implication for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 383-7.
 74. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: Variable fate during long-term prospective follow-up. *Gastroenterology* 1999; 116, A352.
 75. Sontag SJ, Schnell T, Chejfec G, Set al. Barrett's low-grade dysplasia and fear; yearly endoscopy is not justified: Surveillance every 2-3 years detects all cancers early. *Gastroenterology* 1999; 116: A316.

-
76. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Flow cytometry complements histology in detecting patients at risk for Barret's adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93: 1-11.
 77. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, et al. Predictors of progression to malignancy in Barret's esophagus: Endoscopic, histologic and flow cytometric follow-up of a cohort. *Gastroenterology* 1992; 102: 1, 212-19.
 78. Fennerty MB, Sampliner RE, Way D, et al. Discordance between flow cytometric abnormalities and dysplasia in Barret's esophagus. *Gastroenterology* 1989; 97: 815-20.
 79. Morales CP, Lee EL, Shay JW. In situ hybridisation for the detection of telomerase RNA in the progression from Barret's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1998; 83: 652-9.
 80. Mullick T, Tasch JE, Ormsby AH, et al. Telomerase upregulation in Barret's esophagus precedes the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: A75.
 81. Younnes M, Schwartz MR, Finnier D, et al. Overexpression of Fas ligand (FasL) during malignant transformation in the large bowel and in Barret's metaplasia of the esophagus. *Hum Pathol.* 1999; 30: 1, 309-13.
 82. Endlicher E, Knuechel R, Hauser T, et al. Endoscopic fluorescence detection of low-and-high grade dysplasia in Barret's esophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitization. *Gut* 2001; 119: 677-82.
 83. Georkaguidi I, Jacobson BC, Van Dam J, et al. Fluorescence, reflectance, and light scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barret's esophagus. *Gastroenterology* 2001; 120: 1620-9.
 84. Barret MT, Sanchez CA, Prevo LJ, et al. Evolution of neoplastic cell lineages in Barret's oesophagus (abstract). *Nature Genetics* 1999; 22: 106-9.
 85. Reid BJ, Prevo LJ, Galipeau PC, et al. Predictors of progression in Barret's esophagus II: Baseline 17p(p53) Loss of Heterozygosity Identifies a patient subset at increased risk for neoplastic progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2839-48.
 86. Rabinovitch PS, Longton G, Blount PL, et al. Cytometric predictors of Barret's progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3071-83.
 87. Teodori L, Gohde W, Persiani M, et al. DNA/protein flow cytometry as a predictive marker of malignancy in dysplasia free Barret's esophagus: Thirteen year follow-up study on a cohort of patients (abstract). *Cytometry* 1998; 34: 257-63.