

Barrett Özofagus: Tanı, Takip ve Tedavi

Kemalettin YILMAZ¹, Alpaslan TANOĞLU²

Ankara Mevki Asker Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

Barrett özofagus (BE); kronik gastroözofageal reflü hastalığı sonucunda ortaya çıkan ve reflü hastalığının en çekinilen komplikasyonudur. BE'nin klinik değeri, özofagus adenokarsinomuna (EAC) kadar ilerleyebilmesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır (1,2).

Son 30 yılda, EAC insidansı ABD ve Batı Avrupa'da; diğer kanserlerden daha hızlı bir oranda artmıştır. Tedavideki gelişmelerle rağmen EAC'de 5 yıllık sağ kalım oranı %15'ten daha azdır. BE, distal özofagus skuamoz epitelinin intestinal metaplastizi (İM) kolumnar epitel ile yer değiştirmesidir ki bu durum EAC'nin bir prokürsördür. BE'lu hastalar, genel populasyonla karşılaştırıldığında 40 kat daha fazla EAC riski taşımaktadırlar (3).

BARRETT ÖZOFAGUS TANIMI

Barrett özofagus; normalde skuamoz epitel ile döşeli özofagusun, özellikle distal kısımlarında bu epitelin metastatik kolumnar epitelle değişmesi olarak tanımlanır. BE tanısı; bu değişim olan alanlardan alınan biyopsi örneklerinde IM varlığının doğrulanması ile objektif olarak konulur. Ancak, özofagusun distal sınırı (gastroözofageal bileşke (GÖB)) tanımlanırken; kesinlik gösteren anatomik sınırlar konusunda fikir birliği olmaması nedeni ile bu tanımda bazı görüş farklılıklarını bulunmaktadır. İlk kez 1906 yılında Tileston tarafından distal özofagusta kolumnar epitel izlenmesi üzerine BE'den bahse

dilmiştir. İlk kez 1953'te, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) sonucunda mukozadaki değişimi Allison ve Johnstone göstermişlerdir (4).

Barrett benzeri mukoza biyopsilerinde üç tip kolumnar epitel görülebilir:

- (1) Müsin salgılayan glandların oluşturduğu kardia tipi metaplazi,
- (2) Parietal hücreler, şef hücreler ve mukus salgılayan hücrelerin oluşturduğu mide-fundus tipi metaplazi ve
- (3) Coğunlukla goblet hücrelerin oluşturduğu IM özelliğindeki metaplazi.

İlk 2 tipte biyopsi örneği özofageal submukozal bezleri veya skuamöz epitelin adalarını içermiyorsa, gastrik mukozadan ayırt edilemez. Kardia veya fundik tipte; mukozal biyopsiler distal özofagustan alınmışsa, yanlışlıkla mide örneği olarak raporlanabilir. Diğer taraftan IM, alınan mide biyopsilerinde *Helikobakter pilori* enfeksiyonu nedeniyle de görülebilir. Bu karmaşa ilave olarak, yapılan çalışmalar göstermiştir ki normal nüfusunun %10-15'inde gastrik kardiyada veya GEB'de IM gelişmiş olabilir (4).

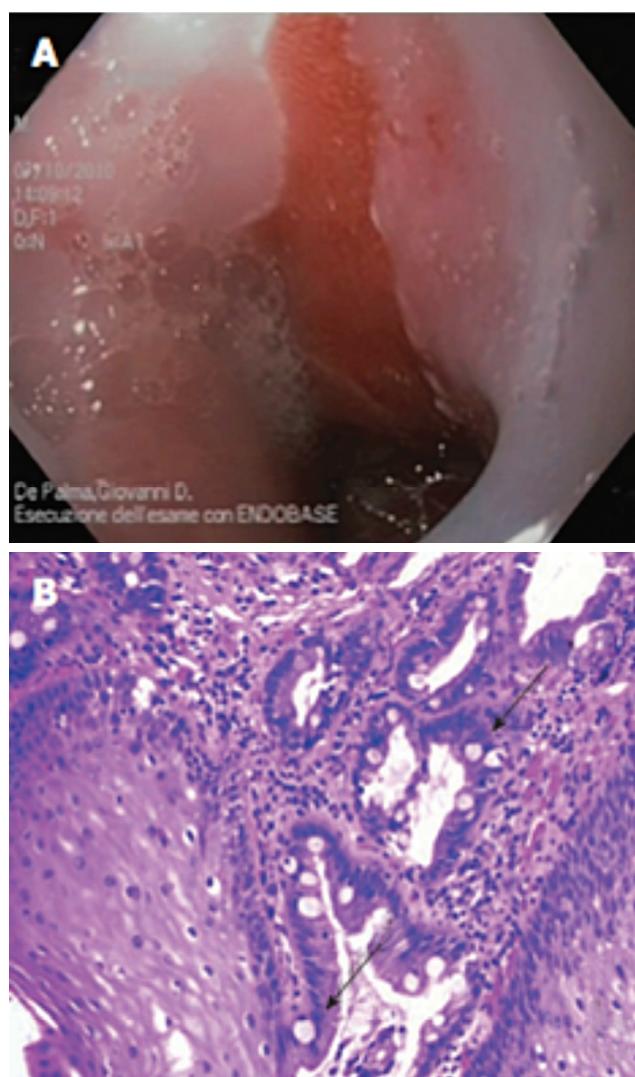
BE'nin EAC'ye yatkınlık oluşturması konusunda, yukarıda açıklanan 3 tip kolumnar metaplazinin EAC riskini artırdığına dair net bir bilimsel kanıt yoktur. Bazı çalışmalarda kardiya ti-

pi (nongoblet) metaplasizde EAC için yatkınlık olacağı göstermiştir. Ancak, non-goblet metaplasinin EAC'ye ilerlemesinin gerçek riski bilinmemektedir.

TANI KRİTERLERİ

BE tanısı, endoskopik ve histolojik kriterlerin kombinasyonu ile konulmaktadır (1). Gastroözofageal bileşkenin proksimalinde, distal özofagustaki somon rengi anomal görünümlü özofagus mukozasından alınan biyopsi örneklerinde İM ve displazinin saptanması ile konulur (1) (Resim-1).

Seattle protokolüne göre BE tanısı kesinleşmiş hastalarda displaziyi saptamak için endoskopik olarak görülen BE alan-



Resim 1. Barrett özofagusunun endoskopik ve histolojik görüntülerı: A. Gastroözofageal bileşkenin yukarı uzanan somon rengi mukozanın endoskopik görüntüsü.

B. Biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde goblet hücrelerinin olduğu intestinal metaplazi.

larından 1-2 cm aralıklarla dört kadardan biyopsi alınır (1,2).

Tarihsel olarak BE, endoskopide görülen metaplastik epitel uzunluğuna göre kısa-segment Barrett (<3 cm) ve uzun-segment Barrett (≥ 3 cm) olarak sınıflandırılmaktadır.

Daha yeni bir sınıflandırma modeli olarak endoskopik görünümü göre GÖB üzerinde çevresel (C) ve en fazla uzunluk (M) ölçülerek yapılan değerlendirme kullanılmaktadır (Şekil-1 ve Resim-2-A,B).

Bu sistem Prag "C" ve "M" kriterleri olarak isimlendirilir. Orijinal C & M kriterleri; 29 hastanın video endoskopik kayıtları kullanılarak uluslararası bir çalışma grubu tarafından geliştirilmiştir. Bu standart ölçütleri doğrulamak için bu kayıtlar 29 uzman endoskopist tarafından yeniden değerlendirilmiştir (5).

EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

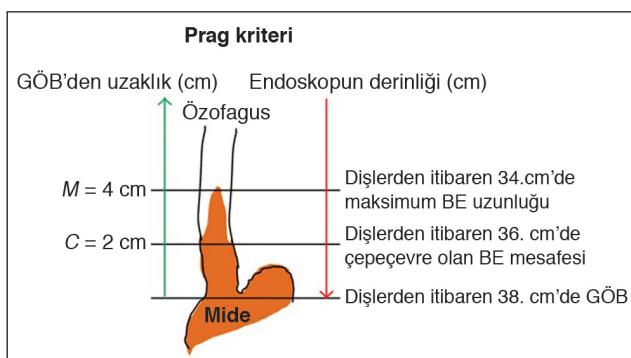
BE; gastroözofageal reflü nedeni ile endoskopi olan hastaların yaklaşık olarak %5-15'inde, herhangi bir nedenle endoskopi yapılan tüm hastaların %1-2'sinde saptanır. Bir vaka serisinde kronik reflü hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların en az %60'ında BE geliştiği gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada ise kemoterapi, non-steroid antiinflamatuvlar ilaç kullanımı, viral enfeksiyonlar ile alt özofagusta mukoza inflamasyonun geliştiği yaklaşık %1 vakada BE geliştiği gösterilmiştir (1). Bu bağlamda en önemli basamak tanının doğru konulmasıdır.

Doğu tanı koyabilmek içinse; displaziden şüphe duyulan durumlarda biyopsi örnekleri ikinci bir deneyimli patolojist tarafından tekrar gözden geçirilmelidir (4).

BE sıklıkla, 60'lı yaşlarda ve daha sonrasında çeşitli nedenlerle yapılan üst gastrointestinal sistem (GIS) endoskopisi sırasında saptanır. BE'de erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir. Beyazlar siyahlarla göre 4-6 kez artmış insidansa sahiptirler. Kronik göğüs yanması olan hastalarda olmayanlara göre BE olma ihtimali 6-10 kat daha fazladır. Yüksek vücut kitle indeksi ve sentripedal yağ dağılımı olması da artmış risk ile birlikedir (6-9). *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun, taze sebze ve meyveden zengin diyetin BE'ye karşı koruyucu etkisi olduğunu dair görüşler mevcuttur (1).

BE prevalansı; yapılan çalışmalarda nüfusa ve kullanılan tanıma bağlı olarak farklı şekillerde rapor edilmiştir. ABD'de



Şekil 1. Özofageal kolumnar metaplazi/ Barrett özofagus'a şüpeli alanların endoskopik olarak görünümü ve Prag kriterlerinin şematik gösterimi

- Step 1 : Hiatal herni varlığının tespiti;
- Step 2 : GÖB ayrimı ve skop derinliğinin kaydedilmesi;
- Step 3 : GÖB üzerinde şüpheli mukozada BE'nin tanınması;
- Step 4 : BE'nin çepeçevre metaplazi izlenen alandaki skop mesafesinin kaydedilmesi;
- Step 5 : BE'nin en üst metaplazik çıkışında skop mesafesi ölçülmesi;
- Step 6 : 'C' ve 'M'yi hesap etmek için GÖB'den itibaren maksimum uzanım gösteren alan mesafesinden, çepeçevre saran alan arasındaki mesafeyi çıkarmak.

yapılan çalışmalarda 100.000'de 261,8-376 kişide BE olduğu gösterilmiştir.

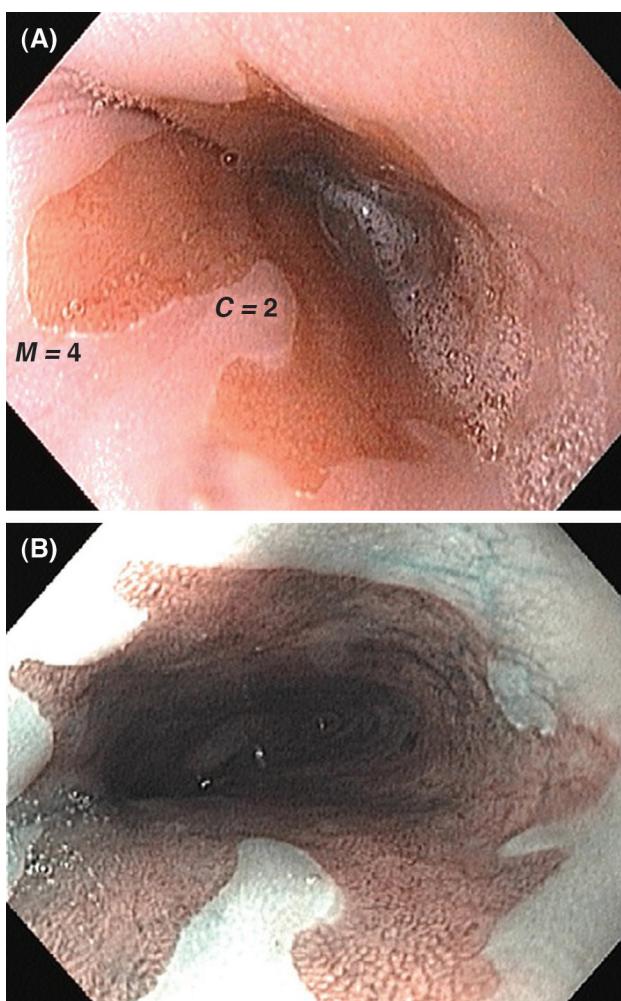
Distal özofagusta kolumnar mukoza bulunması, her zaman tek başına belirtilere neden olan bir durum değildir. Bu hastalarda semptomlar çoğunlukla uzun süren GÖRH (örneğin, özofajit, peptik yapışıklıkları, vb) ile ilişkilidir.

Kronik reflü belirtilerinin olmaması BE olasılığını dışlamaz. Nitekim İsviçre çalışmasında, BE saptanan hastaların yaklaşık %44'ünde göğüs yanması ve dispepsinin önemli semptomları gösterilememiştir. Kronik GÖRH nedeni ile endoskopı yapılan hastaların yaklaşık %10-15'inde ve kronik reflü semptomları olmayanların ise %5,6'sında BE görülmüştür. Yine kronik GÖRH'lü hastalarda uzun-segment BE sıklığı %3-5 ve kısa-segment sıklığı %10-15 bildirilmiştir.

HİSTOPATOLOJİK TANI VE DİSPLAZİ SINIFLANDIRMASI

1. İntestinal Metaplazi Olan veya Olmayan BE

BE tanımı dünya çapında değişiklik göstermektedir. Japonya ve İngiltere'de endoskopik olarak görünür kolumnar metaplazi bulunması BE tanısı için yeterli olarak kabul edilirken,



Resim 2. (A) Barrett özofagusun konvansiyonel endoskopik görüntüsü. (B) Barrett özofagusun narrow-band imaging görüntüsü.

ABD gibi ülkelerde tanı için goblet hücrelerinin (IM) bulunması gereklidir (4) (Tablo-1).

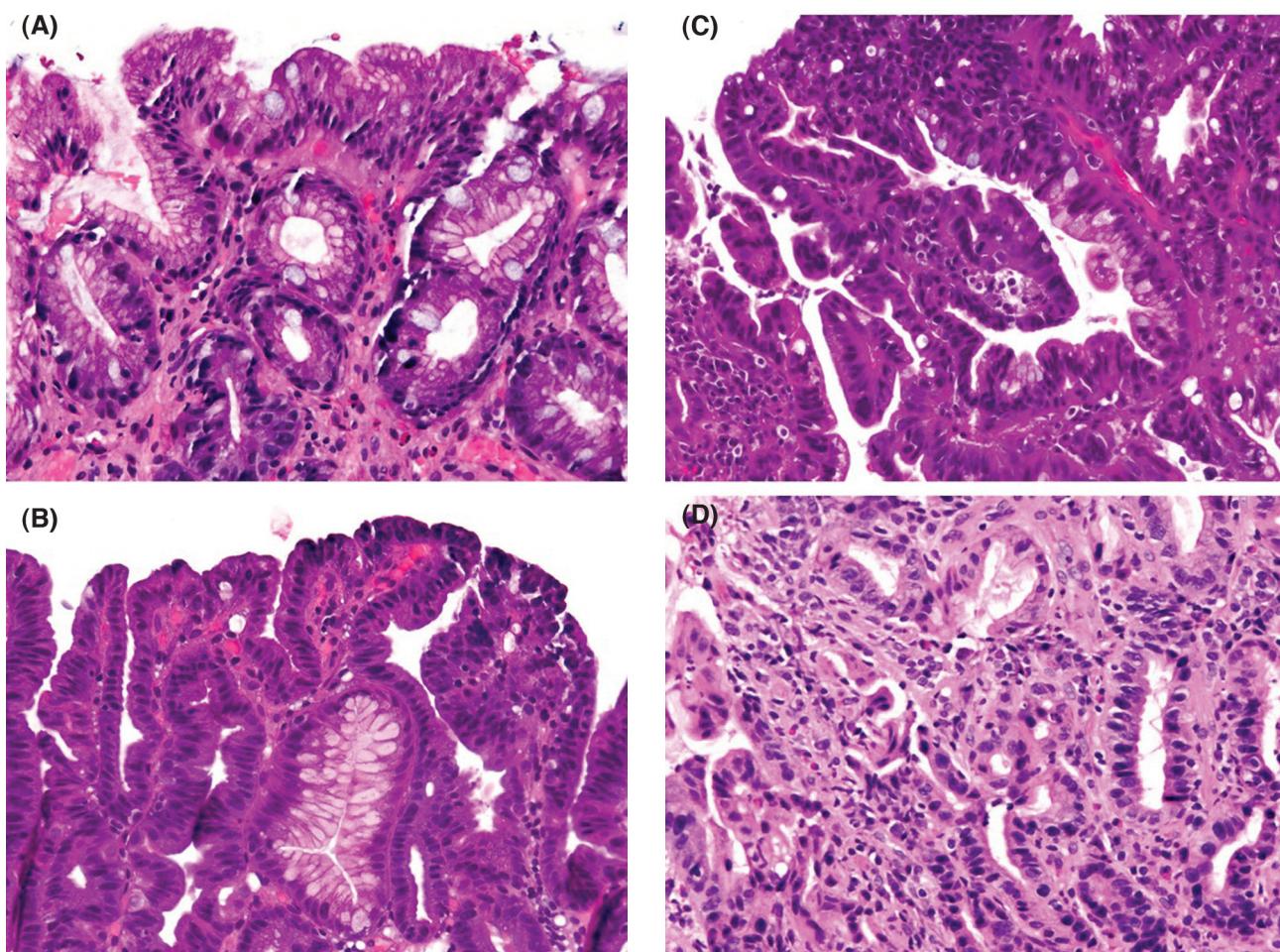
Tanı için IM gerekliliği; IM'nin adenokarsinom gelişimi için bir öncü olduğunu iddia edilen çalışmalar tarafından desteklenmiştir. Son zamanlarda, bu görüşün değişmesi gerektiği ile ilgili öneriler mevcuttur.

Gatenby ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, klinik olarak takip edilen 322 intestinal metaplazili ve 612 non-goblet yassı hücre metaplazili distal özofagusu olan toplam 934 hasta değerlendirilmiş ve displazi ve/veya kanser insidansı ile ilgili olarak iki grup arasında fark bulunmamıştır (%19,8'e karşı %15,2). Bu sonuç distal özofagustaki non-goblet glandüller epitelin de neoplastik dönüşüm riski taşıdığını işaret etmektedir (1,10).

Tablo 1. Majör organizasyonlara göre Barrett özofagus belirlemede farklı ülkelerin önerileri

	ACG (USA)	AGA (USA)	BSG (İngiltere)	SFED (Fransa)
Tubüler özofagusta mukozadan uzanan kolumnar alanın endoskopik saptanması	Evet	Evet	Evet	Evet
Tubüler özofagustan alınan biyopside IM gerekliliği	Evet	Evet	Hayır	Evet

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Koleji. AGA: Amerikan Gastrointestinal Endoskopisi Derneği. AGA: Amerikan Gastroenteroloji Birliği. BSG: Britanya Gastroenteroloji Derneği. SFED: Fransa Sindirim Endoskopisi Derneği. LGD: Düşük dereceli displazi. HGD: Yüksek dereceli displazi.



Resim 3. (A) İntestinal metaplaszi, müsin ile şışmiş goblet hücreleri varlığı ile tanımlanır. Bu mikro-fotoğraf içinde yüzey matürasyon varlığı ile kanıtladığı gibi displazi yoktur. Yüzey epitel hücreleri benzer müsin kapaklar gösterir. (B) Criptlerde ve yüzey epitelinde hiperkromatik uzamış nükleusla karakterize düşük dereceli displazi. (C) Glandüler büyümeye, nükleer tabakalanma varlığı ve nükleus kaybı ile görülen yüksek dereceli displazi. (D) Lamina propria invazyonunun olduğu intra-mukozal karsinoma.

DeMeester'in önerdiği gibi; pratik bir yaklaşım olarak uzun segment BE hastalarda kolumnar epitelden IM gelişme riski nedeni ile biyopsi alınmalı, kısa segment kolumnar epitelden de IM gelişebileceği için bu vakalardan biyopsi alınması akıl da tutulmalıdır.

Goblet hücreleri rutin histolojik boyalarla (Hematoksiilen ve

Eozin, H&E) tanımlanabilir. Bununla birlikte birçok merkez de bu vakalar için rutin olarak PAS-Alcian blue boyalarını da uygulamaktadır.

2. Displazi: Negatif ve Belirsiz

BE tanı ve takibi için alınan tüm biyopsiler displazi varlığı ve yokluğunu belirtecek şekilde olmalıdır. Bazı durumlarda,

displaziyi karakterize etmek için görülen değişiklikler yetersiz olabilir ve bunlar "displazi için belirsiz" olarak sınıflandırılır. Bu durumda inflamasyonun kontrolünden sonra tekrar biyopsi alınması gereklidir.

3. Displazi: İntestinal Tip

Görülen çoğu displaziler IM şeklinde ortaya çıkar ve "intestinal tip"dir. Displaziyi sınıflandırmak için kullanılan kriterler kolonik adenomlarda kullanılmıştır benzer. Düşük dereceli displazi (Low grade dysplasia-LGD) ve yüksek dereceli displazi (High grade dysplasia-HGD) olarak ayrılır (Resim-3) (1,11).

4. Displazi: Bazal Kript Displazi ve Foveolar Displazi

Bazal kript displazisi son zamanlarda displazinin başka bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Gastrik foveolar tip displazi BE displazi içinde ayrı bir displazi çeşididir. Bu displazi, midede olduğu bilinen tip II displaziye benzer. Gastrik tip foveolar displazi biyopsilerin yaklaşık %15-20'sinde bulunur (4).

BARRETT ÖZOFAGUSUNDA BİYO-MARKERLAR

BE'nin; BE1 ve BE2 olarak adlandırılan iki farklı alt kategori tanımlanmıştır. BE1; bir grup normal mide mukoza örneklerine benzer ve bazı tümör baskılıyıcı genleri içerir.

BE2 ise BE1'e göre özofagus adenomuna daha yakın olabilecek bir grubu tanımlar. BE2 gen ekspresyonu karboksilesteraz 2, galeksttin-4, glikoprotein A33 ve LI-kadherin gibi kanseerde fazla expresse edilen genleri içermektedir. Mikro-array ekspresyon analizleri BE'nin EAC'ye ilerlemesini tahmin edebilecek genleri tanımlamaya başlamıştır. Bu genler MMP7, CXCL3, GATA6, HoxB7 ve SPRR3 içerir (4,12).

YÖNETİM STRATEJİLERİ

1. Nondisplastik Barrett Özofagusta Adenokarsinoma İlerleme Riski

İlk yapılan çalışmalarla BE'nin EAC'ye ilerleme riski her yıl için %2-4 arasında olduğu gösterilmiştir. Sonra yapılan çalışmalarla önceki verilere göre daha düşük bir risk gösterilmiştir. 36.635 kişi-yl içeren 41 çalışmanın meta-analizinde yıllık BE'nin EAC'ye ilerleme riski %0,7 olarak gösterilmiştir.

47 çalışmanın ayrıntılı incelemesinde BE'li hastalarda yıllık beklenen kanser görülme sıklığı %0,61 olarak bildirilmiştir. Daha yeni yapılan çalışmalarla ise BE'nin EAC'ye ilerlemesi açısından daha düşük bir risk ileri sürülmüştür.

Bhat ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 8522 BE'li hastanın Kuzey İrlanda Barrett Özofagus Kayıtlarını (NIBR) analiz etmişlerdir. Ortalama 7 yıl izlenen hastalarda EAC, mide kardia karsinomu ve HGD insidansı yıllık %0,22 olarak bildirilmiştir. Risk erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Danimarka'da BE'li 11.028 hastayı kapsayan son yapılan bir çalışmada EAC insidansı 67.105 kişi-yl için yılda %0,29 olarak bildirilmiştir (4).

2. Nondisplastik Barrett Özofagusta Mide Kardia Adenokarsinomuna İlerleme Riski

Veriler, kronik reflü ve BE'nin sadece EAC artış riskine değil mide kardia adenokarsinomunda artışa da sebep olduğunu göstermektedir. Ruol ve ark. yaptıkları çalışmada BE olup EAC gelişen 26 hasta ve 16 mide kardia adenokarsinomlu hastanın epidemiyolojik, klinik ve patolojik özelliklerini karşılaştırdılar. BE'li EAC hastaların 25/26 (%96) ve gastrik kardia adenokarsinomlu hastaların 11/16 (%69)'unun mukozasında IM varlığını gösterdiler (4).

Tablo 2. Low-grade displazinin, neoplaziye ilerleme insidansı

Çalışma	Takip edilen BE'li hasta sayısı	Takip süresi	EAC/HGD İnsidansı
Bhat et al.	BE'li 8522 (IM olmadan)	7 yıl (ortalama)	Her yıl için %1,4 (EAC)
Hvid-Jensen et al.	BE'li 11.028	5,2 yıl (ortalama)	Her yıl için %0,5 (EAC)
Sharma et al.	BE'li 618; takip sırasında 156 LGD tanısı	2,546 hasta yılı (ort. 4,12 yıl)	Her yıl için %0,6 (EAC)
Lim et al	BE'li 357; takip sırasında 34 LGD tanısı	8 yıl	9/34 vaka HGD/EAC; yıllık %3,3
Schouten et al.	BE'li 12.0852	5,7 yıl (ortalama)	Her yıl için %0,41 (EAC)
Curvers et al.	147 LGD hastası, %15'ine LGD tanısı konmuş.	51,1 ay (ortalama)	Yıllık %13,4 LGD tanısı konulmuş

LGD: Düşük dereceli displazi. HGD: Yüksek dereceli displazi. EAC: Özofagus adenokarsinomu

Tablo 3. Yüksek dereceli displazinin özofagus adenokarsinomuna ilerleme insidansı

Çalışma	Takip edilen HGD'li hasta sayısı	Takip süresi	EAC/HGD Insidansı
Schnell et al.	75 HGD	7,3 yıl (ort.)	12/75 (%16) 7 yıl; 1 yıl takipten sonra her yıl için %2,19
Weston et al.	Unifokal HGD'li 15 hasta	36,8 ± 23,2 ay	4/15 (%) 26,7 takip; her yıl için ~% 8.7
Rastogi et al.	236 HGD hasta (4 çalışmanın metaanalizi)	1.241 hasta yılı	Ham veri = %5,57 her yıl başına; Düzeltilmiş: = %6,58 her yıl başına

Tablo 4. Majör profesyonel organizasyonlar tarafından Barrett özofagusu için tarama rehberi

	ACG (USA)	AGA (USA)	ASGE (USA)	BSG (England)	SFED (France)
Genel popülasyonun taraması	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Yüksek riskli grupların taraması	Kişiye özgü*	Kişiye özgü *	Evet†	Hayır	Hayır

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Koleji. ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopik Derneği. AGA: Amerikan Gastroenteroloji Birliği. BSG: Britanya Gastroenteroloji Derneği. SFED: Fransa Sindirim Endoskopisi Derneği.

3. Displastik Barrett Özofagusun, Adeno-karsinoma İlerleme Riski

3.1. LGD'nin Özofagus Adenokarsinomuna İlerleme Riski: LGD'li hastalarda EAC insidansının yılda %0,6 ve %13,4 arasında olduğu rapor edilmiştir, çoğu çalışmada ise yıllık %1'den daha az risk olduğu gösterilmiştir (4,11,12) (Tablo 2).

3.2. HGD'nin Özofagus Adenokarsinomuna İlerleme Riski:

HGD hastalar EAC'ye ilerleme için yüksek risk altındaır (4,14) (Tablo-3).

BARRETT ÖZOFAGUSTA TARAMA

Genel popülasyonda GÖRH olup da risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda tarama için endoskop önerilmesinin faydalı olabileceği ile ilgili yeterli deliller bulunmamaktadır. BE için en iyi tanımlanmış risk faktörleri; 50 yaşından büyük olmak, erkek cinsiyet, beyaz ırk, kronik GÖRH, hiatus hernisi, artmış vücut-kitle indeksi, metabolik sendrom ve vücut yağının intra-abdominal dağılımı, artmış insülin resistansı, serum artmış leptin ve düşük adiponektin seviyeleridir (6-9). Risk faktörleri; GÖRH olan hastalarda BE varlığını taramak için endoskop yapıacak hastaları belirlemeye eşik olarak kullanılabilir.

ABD'de yetişkinlerin yaklaşık %40'ında en az ayda bir ve bunların da %20'sinde haftada bir kez göğüste yanma ile ilişkili semptomları olmaktadır. Kronik GÖRH; BE için en yüksek risk faktörü olup yetişkin ABD nüfusunun büyük bir kısmının bu kriter temel alınarak taramaya alınmasının uygun olacağını bildirilmiştir (10).

Ancak, EAC tanısı olan hastaların yaklaşık %40'ı kronik GÖRH belirtileri göstermemektedir.

Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA)'nın önerisi "yetersiz kanıt durumunda BE için endoskopik tarama testleri sadece GÖRH belirtilerinin varlığına dayanmaktadır." BE hastalarının tarama ile ilgili faydaları ve kısıtlamaları gözönünde bulundurularak hastaya özgü bireyselleştirilmiş karar verilmelidir.

Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) kurallarına göre ise "genel nüfus için tarama tavsiye edilmez." Taranması gereken yüksek riskli hastalar saptanmalı ve tarama bireyselleştirilmiş olmalıdır.

Amerikan Gastrointestinal Endoskopik Derneği (ASGE) rehberine göre sık (haftada birkaç kez) şikayetleri olan, kronik, uzun süredir GÖRH (> 5 yıl) olan, beyaz, erkek, yaşlı (>50 yaş) ve gece yanmaları olan hastalarda başlangıç tarama endoskopu yapılabilir. İlk endoskopisi BE için negatif ise ilave tarama gerekmektedir.

Britanya Gastroenteroloji Derneği (BSG) ve Fransa Sindirim Endoskopisi Derneği (FSDE) BE için rutin tarama önermez. Tablo 4 BE'de tarama için kurallar özetiştir (4).

BARRETT ÖZOFAGUS HASTALARINDA TAKİP

Seattle Protokolü ile kolumnar mukoza boyunca 1-2 cm aralıklarla 4 kadran biyopsi ve ayrıca ülserler veya nodüller gibi anomalik görülen diğer mukoza alanlarından biyopsiler alınır. Farklı rehberlere göre takip şemaları Tablo-5'te gösterilmektedir (1).

Tablo 5. Barrett özofagusun evaluasyon ve takip rehberi

	ACG	ASGE	AGA	BSG
Displazi yok	1 yıl içerisinde iki özofagus uygulaması sonrası her 3 yılda bir endoskopi	1. yıl ardışık biyopsili iki özofagus uygulamasını takiben her 3 yılda bir	1. yıl değerlendir ve displazi yoksa 5 yıl veya kanser tedavisinin yaşam beklenisini sınırlamayacağı zamanı kadar ertele	Eğer uygun ise her 2 yılda bir izleme
Belirsiz	-	Gastroözofageal asit reflüsünden kaynaklanan akut inflamasyon var ise 8 haftalık asit supresyon tedavisinden sonra biyopsi tekrarla	-	Proton pompa inhibitör uygulamasından sonra biyopsileri değerlendir ve 6 ayda displazi saptanmazsa rutin izleme dön
LGD	6 ay içerisinde yapılan 2 endoskopide görülen ve patologun doğruladığı en yüksek dereceli displaziyi tedavi et ve iki uygulama sonrası displazi kayboluncaya kadar her yıl takip et	6 ay sonra displazi alanın dan fazla miktarda biyopsial, displazi devam ediyorsa 12 ay aralıklarla takip et	1 yıl sonra yeniden değerlendir ve displazi 2 patolog tarafından doğrulanıyor ise her yıl tekrarla (displazi varlığı konusunda anlaşmazlık var ise 2 yılda bir tekrarla)	8-12 haftalık yoğun asit supresyon tedavisinden sonra çok sayıda biyopsial, eğer displazi devam ediyorsa 6 ayda bir izle, eğer iki ardışık uygulama sonrası gerileme varsa 2-3 yıl aralıklarla izle
HGD	Herhangi bir mukozal düzensizlik saptanmış ise 3 ay sonra tekrarla, patolog tarafından doğrulanmış, kanser ihtimali dışlanılmış ise mukozal düzensizliğin olduğu alandan endoskopik mukozal rezeksiyon yap; sonra her 3 ayda bir yoğun endoskopik takip yap, flat mukoza durumunda özofajektomi veya ablasyon uygula	Tanı patolog tarafından doğrulandığında; cerrahi veya endoskopik tedavilerden birisi seçilir; sonra ilk yıl 3 ay aralıklarla özofagus boyunca 1 cm aralıklarla geniş biyopsiler alınır, kanser dışlandıktan 1 yıl sonra, ardışık 2 endoskopide displastik değişikliklerin yokluğu gösterildikten sonra takip aralığı uzatılabilir	Tanı 2 patolog tarafından doğrulandığında; hasta cerrahi rezeksiyon veya endoskopik tedavilerle tedavi edilir; her 3 ayda bir özofagus boyunca her 2 cm'de bir en az 8 biyopsi alınarak takip edilir	Yoğun asit supresyonundan sonra değişiklikler devam ediyorsa, 2 patolog tarafından doğrulanmış ise ve hastanın durumu cerrahiye uygun ise özofajektomi önerilir, cerrahiye uygun değil ise endoskopik ablasyon veya mukozal rezeksiyon yapılır

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Koleji. ASGE: Amerikan Gastrointestinal Endoskopisi Derneği. AGA: Amerikan Gastroenteroloji Birliği. BSG: Britanya Gastroenteroloji Derneği. LGD: Düşük dereceli displazi. HGD: Yüksek dereceli displazi. SFED: Fransa Sindirim Endoskopisi Derneği.

Bazı endoskopik görüntüleme teknikleri endoskopik tanı koyma doğruluğunu artırmaktadır. Güçlendirilmiş optik görüntüleme tekniği endoskopik takipte etkinliği artırmayı ve doğruluğu sağlayabilir. Güçlendirilmiş teknikler, yüksek belirleyici ve çözünürlüklü beyaz ışıklı endoskop (HD-WLE) ve dar bant görüntüleme (narrow-band imaging-NBI) ve konfokal lazer endomikroskopi (CLE) gibi fokal teknikler olarak kategorize edilebilir. Geniş alan teknikleri BE segment girişinde iyi bir şekilde geniş bir alanı gözlemeyi ve ilginç alanları noktasal şekilde ve ilginç alanların daha büyük detaylarını değerlendirmeyi sağlar (Resim 4 ve 5) (1). En son yayınlanan raporlar göstermiştir ki, takip endoskopileri yapılan BE hastalarında; HD-WLE ve NBI ile şüpheli alanların gösterilmesi ile CLE görüntüleme yapılmış, CLE uygulaması ile alınan hedef

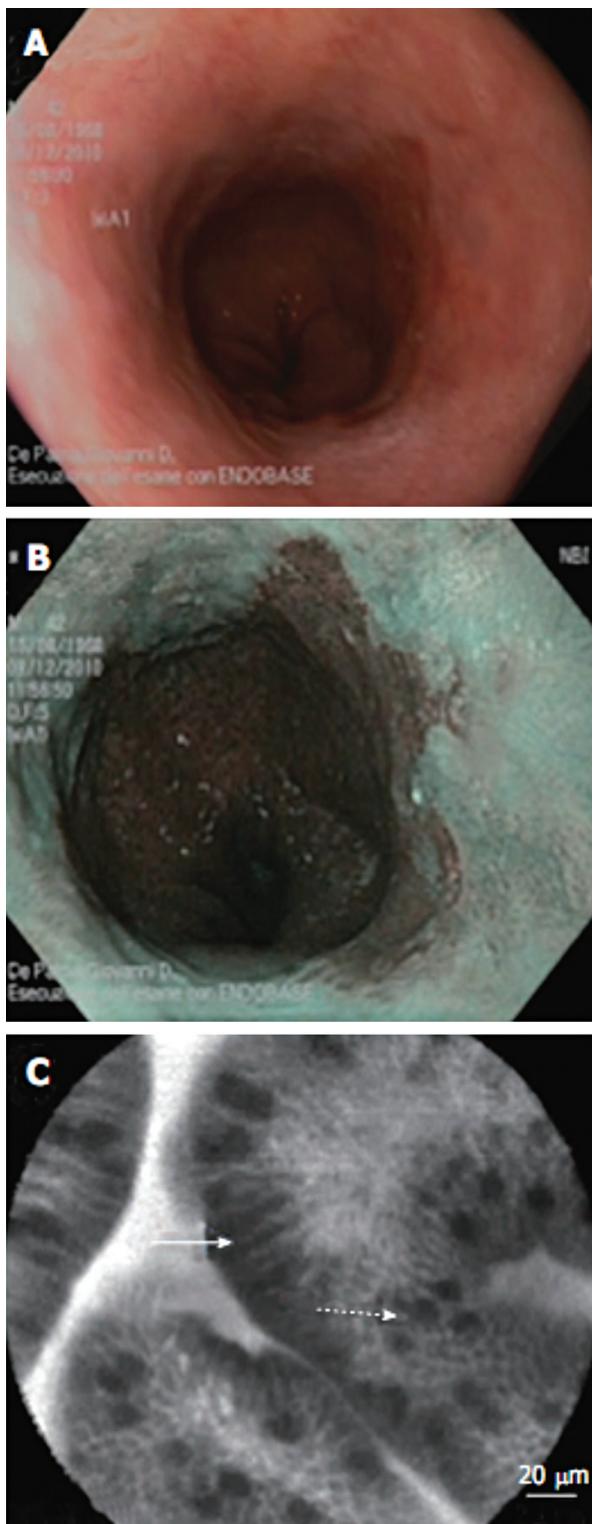
biyopsi örneklerinde standart endoskopije göre belirgin de-recede daha yüksek oranda displazi alanları saptanmaktadır.

Benzer şekilde, CLE nondisplastik BE'yi ayırt etmede de faydalıdır ve dolayısıyla potansiyel olarak ihtiyaç olan biyopsi sayısını azaltır (1).

BARRETT ÖZOFAGUS'UNDA ENDOSKOPİK TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE YÖNETİMİ

I. ENDOSKOPİK TEDAVİ

Endoskopik tedavi, farklı yöntemler kullanarak mevcut metaplastik-displastik dokuyu ortadan kaldırmaya odaklanmıştır (1). Endoskopik tedavi modaliteleri; endoskopik mukozal re-



Resim 2. Displastik olmayan Barrett özofagusun beyaz ışık ve gelişmiş endoskopik görüntüleri. A: Barrett özofagusun beyaz ışık; B: Dar-bant Barrett özofagus endoskopik görüntüleme; C: Probe tabanlı konfokal lazer Barrett özofagus endomikroskopi (pCLE) görüntüler. pCLE görüntü üniform villiform mimarisi gösterir, kolumnar hücreler ve koyu goblet hücreleri non-displastik Barrett özofagusu gösterir.

zeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi endoskopik rezeksiyon teknikleri ve endoskopik ablasyon tedavi (EAT), argon plasma koagülasyon (APC), lazer ablasyon, fotodinamik tedavi (PDT), radyo-frekans ablasyon (RFA) ve kriyoterapidir (1, 15, 17, 20, 21, 25, 27).

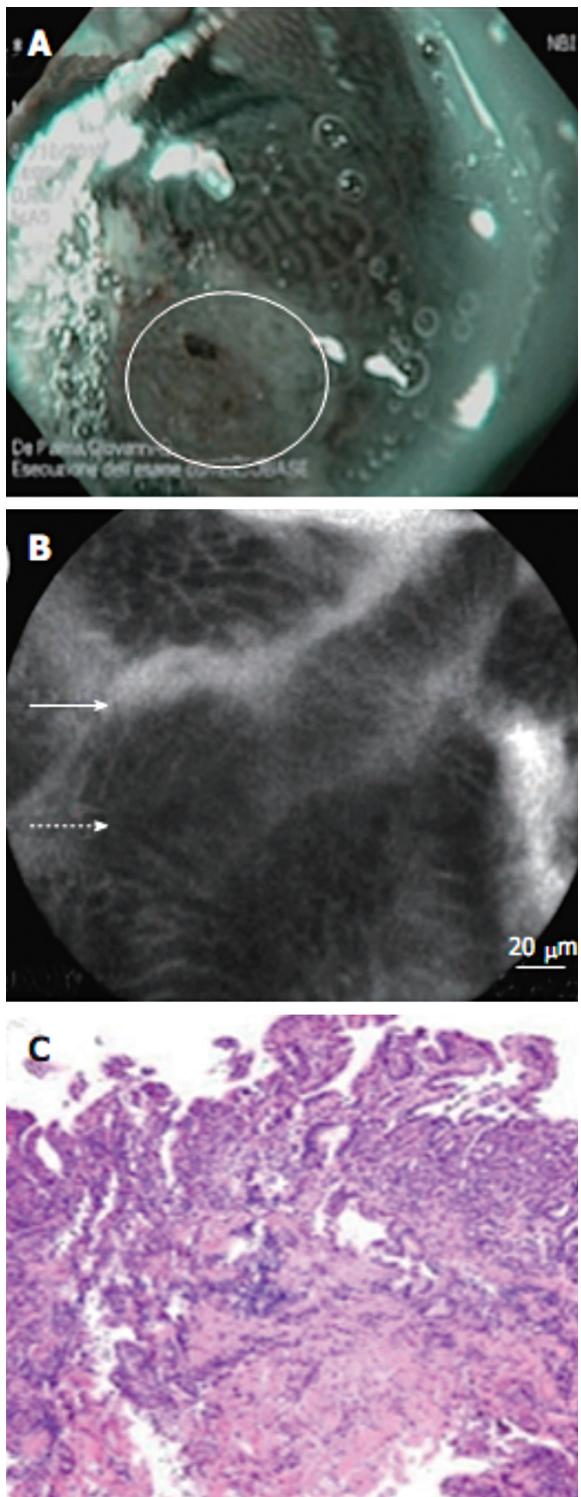
Güncel tedavi; rezidüel metaplastik doku ablasyonunu takiben görülebilen lezyonları ortadan kaldırmak için mukozal rezeksiyon tekniklerinin kombinasyonlarını gerektirir.

Fokal lezyonların endoskopik rezeksiyonu; yüzeyel lezyonun invazyon derinliğini histoloji ile doğru ve güvenilir belirlemek için gösteren tek endoskopik tekniktir.

Çeşitli çalışmalarda farklı ablasyon yöntemleri rapor edilmiş ve BE'nin tamamen eradikasyonunun sağlanmasıın zorlukları gösterilmiştir. APC ve lazer tedavi gibi termal ablasyon yöntemleri; mukozanın homojen ablasyonunu sağlayamadığından ve neo-skuamöz epitel altında devam edebilen bazı bez yapılarının sebep olduğu doku derinliğinin farklılığı nedeni ile yeterli olamamaktadır.

Anormal mukoza alanları kaldırıldıktan sonra, geride kalan Barrett mukozanın ablasyonu sıkılıkla PDT ve RFA ile yapılmaktadır (15,26). Endoskopik rezeksiyon ile birlikte veya rezeksiyonuz high-grade intraepitelial neoplazi (HGIN) ve/veya erken dönem BE kanserinde uygulanan RFA'nın etkili olduğu gösterilmiştir (20). Fotodinamik tedavinin displazi için etkili olduğu kanıtlanmıştır ve başarı oranı %90'un üzerindedir. Ancak bu tedavi sonrasında özellikle darlık ve fotosensitivite ile karakterize yüksek komplikasyon riski vardır. RFA'nın, bazı prospektif serilerde yaklaşık %6 striktür oluşumu riski ile birlikte olduğu belirtilmekle beraber yaralanmanın derinliği sınırlı olduğundan daha az komplikasyon görülür. RFA sonrası, ilk tedaviden 1 yıl sonra displazinin komple eradikasyonu LGD hastalarında %90'ın, HGD hastalarında ise %80'ün üzerinde olduğu rapor edilmiştir. 3 yıl sonra displazinin; hastaların %98'inde, İM'nin ise %91 tamamen eradike olduğu rapor edilmiştir. 5 yıllık takipte hastaların %92'sinde İM'nin tamamen eradike olduğu gösterilmiştir (15,16,20). Yapılan bir çalışmada da eradike olmayan hastalarda, reflü özofajitinin devam etmesinin buna sebep olabileceği belirtilmiştir (18).

Endoskopik submukozal diseksiyonuna ilave olarak RFA yapılması neoplastik ve non-neoplastik Barrett epitelinde %90 ve üzerinde eradikasyonu sağlayabilmektedir (19,20). Endoskopik tedavi sonrası kalan özofagus, BE'nin tamamen ablasyonu



Resim 5. Displastik Barrett özofagusun geliştirilmiş dar bant görüntüleme ve prob-bazlı konfokal lazer endomikroskopi görüntüleri. A: Dar-bant görüntüleme görüntülerin düzensiz mikrovasküler ile çarpık çukurlar (beyaz daire) gösterir. B: Prob-bazlı konfokal lazer endomikroskopi görüntüsü dezorganize, çarpık villiform yapısı ve kript, karanlık kolumnar hücreleri ve dilate düzensiz damarları gösterir. C: Yüksek dereceli displazi, bu düzeye yapılan biyopsi örneklerinde tespit edilmiştir.

başarılı olsa bile düzenli aralıklarla endoskopu yapılarak takip edilmelidir.

1. Nondisplastik Barrett Özofagusun Yönetimi

BE'li tüm hastalar GÖRH ile ilgili semptomların kontrolü için asit süpresyon tedavisi almalıdır. Ancak, bu tedavinin veya anti-reflü cerrahinin İM veya displazi gelişimini engellediğine dair hiçbir inandırıcı kanıt yoktur. Bununla birlikte endoskopik eradikasyon tedaviler (EET) nondisplastik BE (NDBE) için de başarıyla uygulanmıştır, ancak şu anda çoğu profesyonel organizasyonlar EET'yi NDBE için tavsiye etmemektedirler (4).

2. Low-Grade Displazili Barrett Özofagusun Yönetimi

LGD yönetiminde yaklaşım, dikkatli endoskopik biyopsilerin alınması ve tüm mukozal nodüller veya düzensizlikler için EMR yapılmasıdır.

LGD için endoskopik tedaviler başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. LGD için endoskopik ablasyon güvenli, etkili ve dayanıklı olarak görülmektedir. LGD'li hastalarda displastik BE için RFA çalışmasında; RFA uygulanan hastalarda tam displazi eradikasyonu %90,5 iken kontrol hastalarında %22,7 bulunmuştur.

Mevcut verilere göre ACG, AGA ve ASGE rehberlerinde şu anda LGD için rutin endoskopik ablasyon tavsiye edilmemektedir.

3. High-Grade Displazili Barrett Özofagusun Yönetimi

Endoskopik tedavilerden önce HGD olan hastalar için birincil tedavi seçeneği özofajektomi idi. Eski serilerde HGD için özofajektomi uygulanan hastalarda %40'a kadar kanser eşlik ettiği gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar EAC prevalansının %12,7 olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, özofajektomi uzman ellerde yapılsa bile; %1 ölüm riski ve %30-50 morbidite riski taşımaktadır.

HGD veya intramukozal karsinom olan BE'nin standart tedavisi özofajektomidir, ancak EMR ve ablatif tedaviler cerrahi tedaviye göre daha az invaziv olduğundan uygulanabilir (25).

EMR hastalığın doğru evrelemesi için önemli bir yöntemdir. EMR ile alınan mukozal örneklerde biyopsi dokusu büyütür ve tümörün mukozal ve submukozal invazyon derinliği için daha iyi bir değerlendirme sağlar. Larghi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 48 BE'li ve biyopsi ile HGD/intramukosal karsinom olduğu kanıtlanmış hastaya hastalığın evrelemesi için EUS uyguladılar. EUS ile 40 hastada mukozal hastalık (25

HGD ve 15 intramukozal karsinom) olduğunu gösterdiler. Sekiz hasta EUS ile dışlanan submukozal invazyon bulundu. Mukozaya sınırlı hastalığı olan 40 hastaya EMR yapıldı. EUS ile karşılaşıldığında, EMR ile hastaların 6/25’inde (%24) HGD’den intramukozal karsinoma ve 6/15’inde (%40) intramukozal karsinomadan submukozal invazyona ilerleme olduğu saptandı.

Bir derlemede EMR’nin, mukozal biyopsiler ile karşılaştırıldığında vakaların yaklaşık %25’inde tanı değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir (29).

Yapılan çalışmalarda, HGD’lı BE eradikasyonu için çevresel EMR’nin rolü değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, HGD’lı BE veya intramukozal kanser olan 12 hastaya çevresel EMR uygulanmıştır. Ortalama 9 aylık izlem sırasında hiçbir BE veya kanser yinelemesi olusmadığı gösterilmiştir. Çevresel EMR ile yapılan diğer çalışmalarda %86-100 tam eradikasyon oranı ve %11 vakada kanser yineleme bildirilmiştir.

HGD eradikasyonu için çeşitli endoskopik ablasyon tedavileri çalışılmış olmakla birlikte, en iyi kanıtlar RFA ve PDT’dir. Sham kontrollü çok merkezli bir çalışmada, 127 displastik BE hastanın 84’ü RFA için ve 43’ü sham için ayrılmış; HGD’lı hastalarda ablasyon uygulananların %81’inde displazi tam olarak ortadan kaldırılmış, kontrol grubunda bu oran %19 olmuştur.

Overholt ve ark. bir çalışmalarında, 103 BE hastasına porfirin-PDT uygulamış ve kalan küçük Barrett mukoza alanlarının ablasyonu için tamamlayıcı ND:Yag Lazer kullanılmışlardır.

HGD’lı hastaların yaklaşık %94’ünde (60/65) displazi eradikasyonu olurken, 3 (%4,6) hasta subskuamöz adenokarsinom gelişmiş ve hastaların %30’unda darlık gelişmiştir (26).

BE-HGD’lı hastalarda likid nitrojen sprey kriyoterapisi, HGD ve İM’nin tedavisinde güvenle uygulanabilecek bir yöntemdir. Cosain ve ark.nın yaptığı çalışmada 2 yıllık takipte HGD’nin 32/32 (%100), İM’nin 27/32 (%84), uzun süreli takipte ise (24-57 ay) HGD’nin 31/32 (%97), ve İM’nin 26/32 (%81) komple eradikasyonu gösterilmiştir (27).

Son zamanlarda yapılan, 3802 hastayı kapsayan 18 çalışmanın meta-analizinde ise İM’lı hastaların %78’inde, displazili hastaların ise %91’inde komple eradikasyon sağlandığı gösterilmiştir. Eradikasyon sonrası %13 İM’nin yeniden ortaya çıktığı ve tedavi sırasında kansere ilerleme oranının %0,2 olduğu gösterilmiştir (28).

Mevcut ACG rehberlerine göre HGD tedavisi bireyselleştirilmelidir (22). Hastaya EET, cerrahi rezeksiyon veya yoğun izleme seçeneği sunulmalıdır. Hastanın tercihi, cerrahi riski ve deneyimler dikkatlice değerlendirilmelidir. Özofajektomi planlanıyor ise, hastada operatif mortaliteyi %5’ten daha az indirmek için bu konuda uzmanların olduğu ve büyük bir (yilda en az 20 özofajektomi yapılan) merkeze sevk edilmelidir (4).

AGA, özellikle ileri yaş ve komorbiditesi olan HGD hastaları için EET’nin makul bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmaktadır. Eğer EET kullanılırsa, tüm görünür mukozal bozukluklar EMR ile rezeke edilebilir (24). AGA’ya göre özofajektomi seçeneği genç ve uygun durumda HGD’lı hastalar için düşünülmeliidir. Göğüs Cerrahları Derneği de ACG ve AGA’ya çok benzer şekilde HGD’lı BE yönetimi benimsemiştir.

Displastik BE için EET uygulanan hastaların tedavi sonrası gözetimine devam edilmelidir.

Gözetim aralığı, ablatif tedavi öncesi belgelenen en yüksek displazi derecesine bağlıdır.

Arka arkaya 3 endoskopide kesin olarak displazi kaybının olduğu bildirilinceye kadar bu gözetim protokolu devam edilmelidir. Ancak, BE nüks potansiyeli olduğundan belirli aralıklarla gözetime devam edilmelidir. Şu anda gözetim endoskop aralığı tam olarak açıkça belirtilmemiş olsa da ileri yaş hastalarında risk fazla olduğu için daha sık takip edilmelidir (24).

II- İLAÇ TEDAVİSİ

1. Proton Pompa İnhibitörleri

Asit maruziyetinin DNA’daki çift iplik kırılmalarına neden olduğu, reaktif oksijen türlerini artırdığı (ROS), andactivateMAP kinaz yolu ile karsinojeneziste potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarında kronik proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi ile düşük displazi insidansı bildirilmiştir. Bir çalışmada, PPI ile tedavi edilen 188 BE hastası 1-13 yıl prospektif takip edilmiştir (ortalama takip 5,1 yıl). Çalışma süresinde BE uzunluğunda hiçbir azalma olmadığı, ama hastaların %48’inde BE segmentlerinde skuamöz adalar geliştiği bildirilmiştir. Diğer taraftan, kronik PPI kullanımı ve EAC riski arasındaki ilişkiyi öne süren raporlar vardır. Ancak bu bulgular kronik PPI endikasyonu ile karıştırılmış olabilir. Yine de, BE’de PPI kullanımını GÖRH semptomlarını kontrol altına almak, özofajit ve ülserasyonlar gibi ilgili komplikasyonları önlemek için önerilmektedir (4).

2. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar ve Aspirin

Veriler göstermektedir ki COX-2 kaynaklı prostaglandin E2 (PGE2); hücre çoğalması, göçü, apoptozis ve anjiogenezi teşvik ederek tümör büyümeyi hızlandırmaktadır. COX-2 inhibitörleri hücre büyümeyi ve proliferasyonu azaltır, anjiogenezi inhibe eder ve apoptozu tamir eder. Selektif COX-2 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı; kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile kanser kemoprofilaksisindeki kullanımını sınırlamıştır. Çalışmalar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya aspirinin kronik kullanımının kolorektal kanser, mide kanseri ve birkaç non-Gİ malignitelerin riskini azaltabileceğini göstermiştir.

1800'den fazla hastayı içeren 9 çalışmanın derlemesinde, aspirin veya NSAİİ kullanımı ve özofagus kanseri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Aspirin veya NSAİİ kullanımı ile özofagus kanser riskinde %43 azalma bulunmuştur. Aspirin veya NSAİİ'lerin sık kullanımının %46 risk azalması, zaman zaman kullanımının %18 risk azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Yukarıdaki verilere rağmen NSAİİ'lerin yararları; kronik kullanım ile ilgili olası kardiyovasküler yan etkiler, majör Gİ ve non-Gİ kanama riski ve nefrotoksiteden dolayı sınırlı olmaktadır. Çoğu uzmanlar kardiyovasküler endikasyona sahip BE hastalarında düşük doz aspirin kullanımının uygun olduğunu kabul etmektedirler.

3. Statinler

Statinler; kolesterol düşürücü etkilerini 3-hidroksi-methylglutaryl koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Statinler apoptozisi teşvik ve BE hücrelerinde proliferasyonu inhibe ederler. Bir vaka-kontrol çalışmada yaklaşık 12.000 BE hastasında statin kullanımı ile EAC riskinin azlığı gösterilmiştir. Bir Alman çalışmada, uzun süreli statin kullanımının (ortanca süresi 5 yıl) BE'nin malign progresyon riskini %54 azalttığı gösterilmiştir (4). NSAİİ ve statinlerin birlikte kullanımı %78 risk azalması ile birliktedir (4).

III. CERRAHİ TEDAVİ

BE gelişimi; gastroözofageal reflüye bağlı olduğundan reflü, uygulanacak anti-reflü cerrahisi ile durdurulabilir ve böylece malign dejenerasyon mekanizmaları önlenebilir. Uygun hastalar anti-reflü cerrahisi için seçilmelidir.

Fundoplikasyon çoğu hastada reflü semptomlarını kontrol

etmek için etkilidir. Cerrahi; reflü hastalığını kontrol eder, ancak özofagus kanser sıklığını azalttığı gösterilememiştir.

Endoskopik tedaviler gelişmeden önce HGD hastalarında özofajektomi primer tedavi seçeneği idi. Özofajektomi, özellikle multifokal HGD olan BE hastalarında kesin tedavi yöntemi olarak önerilir. HGD olan hastalarda özofajektominin bir faydası da tespit edilemeyen gizli karsinomu tedavi etmesidir. Preoperatif dönemde HGD tanısı konulan hastaların rezeksiyon serilerinde %0'dan %73'e kadar değişen oranda tespit edilemeyen gizli karsinom tanısı konulmuştur.

Çoğu hastada standart cerrahi rezeksiyon olarak transhiatal veya transtorasik yaklaşım ile total özofajektomi yapılır. Mide yukarı çekilerek veya tubularize mide yapılarak boyun veya üst göğüsten anastomoz yapılır. Bazı özofagus rezeksiyon vakaları minimal invaziv yapılır. Endoskopik yaklaşımı müda-hale edilemeyen multifokal high-grade neoplazi veya muko-zal Barrett karsinomunda özofagus soyar gibi sınırlı vaginal cerrahi veya Merendino's operasyonu halen uygulanan yöntemdir (4).

SONUÇ

BE premalign bir durumdur, displazi genellikle adenokarsinom gelişiminden önceki basamaktır. Kronik reflüsü olan özellikle beyaz erkekler yüksek riske sahiptirler. Reflünin medikal veya cerrahi olarak azaltılması hastalığın ilerlemesini veya ortaya çıkışmasını azaltır. BE'nin yönetimi; takip stratejisinden yüksek invaziv özofajektomiye kadar değişiklikler gösterebilir.

BE'nin geri çevrilmesi ve kanser riskinin azaltılması ile ilgili değişik tedaviler geliştirilmektedir ki bunlar asit reflüsünün medikal tedavisi, antireflü cerrahi ve endoskopik tedavilerdir. Bütün bu girişimlerin maliyet etkinliği veya özofagus kanserinde mortaliteyi azalttığı tartışılmaktadır. Endoskopik muko-zal ablasyon teknikleri gelişmekte olan seçenekler olarak görülmektedir.

Güncel tedavi; rezidüel metaplastik doku ablasyonunu takiben görülebilen lezyonların ortadan kaldırılması için endoskopik muko-zal rezeksiyon tekniklerinin kombinasyonlarını gerektirir.

Endoskopik yaklaşımı tedavi edilemeyen multifokal high grade neoplazi veya muko-zal Barrett karsinomunda özofajektomi halen geçerli olan tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. De Palma GD. Management strategies of Barrett esophagus, World J Gastroenterol 2012; 18:6216-25.
2. Schouten IJ, Steevens J, Huysentruyt CJ, et al. Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barret's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:754-61.
3. Spechler SJ. Barret' esophagus: Clinical issues Barret's esophagus: Clinical issues. Gastrointest Endosc Clin N Am 2011;21:1-7.
4. Bhardwaj A, McGarry TJ, Stairs DB, Mani H. Barrett's esophagus: Emerging knowledge and management strategies. Patholog Res Int 2012; 2012: 814146.
5. Vahabzadeh B, Seetharam AB, Cook MB, et al. Validation of the Prague C & M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. Gastrointest Endosc 2012;75:236-41.
6. Leggett CL, Nelsen EM, Tian J, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for barrett esophagus: a population-based case-control study. Mayo Clin Proc 2013;88:157-65.
7. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, et al. Visceral Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. Gut 2013 Feb 13 (Epub).
8. Thompson OM, Beresford SA, et al. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gasto-esophageal junction. Obesity (Silver Spring) 2010;18:2204-11.
9. Duggan C, Onstad L, Hardikar S, et al. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar 1. pii: S1542-3565(13)00274-7.
10. Tytgat GN. Recent developments in gastro-esophageal reflux disease and Barret's esophagus: J Dig Dis 2012;13:291-5.
11. Wani S, Falk GW, Post J, et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;141:1179-86.
12. Wani S. Management of low-grade dysplasia in Barret's esophagus. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:370-6.
13. Moyes LH, Going JJ. Still waiting for predictive biomarkers in Barret's oesophagus. J Clin Pathol 2011;64:742-50.
14. Verbeek RE, van Oijen MG, ten Kate FJ, et al. Surveillance and follow-up strategies in patients with high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a Dutch population-based study. Am J Gastroenterol 2012;107: 534-42.
15. Shaheen NJ, Overhol BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. Gastroenterology 2011;141:460-8.
16. Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barret's esophagus, Gastroenterology 2012;143: 567-75.
17. Rahman AA, Singh R, Sharma P. Management of Barret's esophagus. Mervna Gastroenterol Dietol 2013;59:13-23.
18. Van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Predictive factors for initial treatment response after circumferential radiofrequency ablation for Barret's esophagus with early neoplasia: a prospective multi-center study. Endoscopy 2013 11 (Epub).
19. Neuhas H, Terheggen G, Rutz EM, et al. Endoscopic submukosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barret's esophagus. Endoscopy 2012;44:1105-13.
20. Phoa KN, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection: A Netherlands cohort study. Gastroenterology 2013;pii: S0016-5085(13)00460-5.
21. Nealis TB, Washington K, Keswani RN. Endoscopic therapy of esophageal premalignancy and early malignancy. Natl Compr Canc Netw 2011;9:890-9.
22. Ayers K, Shi c, Washington K, Yachimski P. Expert pathology review and endoscopic mucosal resection alters the diagnosis of patients referred to undergo therapy for Barret's esophagus. Surg Endosc 2013 Feb 7 (Epub).
23. Dent J. Barret's esophagus.: A historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. J Gastroenterol Hepatol 2011;26 (Suppl 1):11-30.
24. Nealis TB, Washington K, Keswani RN. Endoscopic therapy of esophageal premalignancy and early malignancy. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:890-9.
25. Guarner-Argente C, Buoncristiano T, Furth EE, et al. Long-term outcomes of patients with Barret's esophagus and high-grade dysplasia or early cancer treated with endoluminal therapies with intention to complete eradication. Gastrointest Endosc 2013;77:190-9.
26. Qumseya BJ, David W, Wolfsen HC. Photodynamic therapy for Barret's esophagus and esophageal carcinoma. Clin Endosc 2013;46:30-7.
27. Gosain S, Mercer K, Twaddell WS, et al. Liquid nitrogen spray cryotherapy in Barret's esophagus with high-grade dysplasia: long-term results. Gastrointest Endosc 2013;pii:S0016-5107(13)00216-2.
28. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barret's esophagus: Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;pii: S1542-3565(13)00603-4.
29. Sayana H, Wani S, Keighley J, et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) as a diagnostic tool in Barret's esophagus (BE) patients with high-grade dysplasia (HGD) and early esophageal adenocarcinoma (EAC): a systemic review. Gastroenterology 2008;134: (Suppl 1):p.W1878.

Hipokrat Bir Hastayı Tedavi Ediyor (13. yüzyıl),
De regime acutorium'dan
(British Library, Harley MS 3140, f.39).

