

# Barrett Özefagus

Dr. Fatma Hüsniye Dilek\*

## ÖZET

Özefagus kanser epidemiyolojisi adenokanser insidansının artması ile birlikte değişmektedir. Bu tümörlerin pekçoğu gastroözefageal reflü ve Barrett özefagusu zemininde gelişmektedir. Bu makalede, Barrett özefagusu'nun bütün histopatolojik özellikleri son literatür verileri ışığında yeniden değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Barrett özefagus, adenokanser, özefagus

## GİRİŞ

Barrett bu antiteyi ilk defa 1950'de konjenital anomali olarak tarif etmiştir (1). Bugün ise özefagusu döşeyen çok katlı yassı epitelin yerini metaplastik kolumnar tip epitelin alması şeklinde tanımlanmaktadır. Kronik gastroözefageal reflü olguların çok büyük bölümünde Barrett mukozası (BM) oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (1-3). Olguların genellikle asemptomatik olması nedeniyle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Semptomatik olan ve endoskopi yapılan hastalar arasında yapılan çalışmalarda prevalans % 10-15 olarak bildirilmektedir (2,4).

## Histopatolojik tanı

BM'nin histopatolojik özellikleri çok geniş bir spektrum içermektedir. Mukoza tipleri hastadan hastaya değişebildiği gibi aynı hastada zonal yada mozaik düzenlenme gösterebilir yada herhangi bir sınıfa dahil edilemeyebilir. Bu spektrum içinde görülen mukoza tipleri çoğunlukla aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (1,5,9).

**Özelleşmiş kolumnar ("distinctive", intestinalize) tip BM:** Yetişkinlerde en sık görülen mukozadır. Villus benzeri yapıları ve kript benzeri glandları bulunur. Sıklıkla bulunan hücreler Goblet hücreleri ve kolumnar hücrelerdir. Nadiren absorbtif tip hücreler, Paneth hücreleri ve endokrin hücrelerde bulunabilir. Goblet hücreleri asidik müsin içerir ve Alcian Blue pH: 2.5 ile pozitif boyanırlar. Asidik müsin hem sialomusun hem sulfomusun karakterinde olabilir fakat sialomusun genellikle daha baskındır (10,11). Kolumnar hücreleri ince barsak absorbtif epitel hücrelerine veya gastrik foveoler hücrelere benzebilir ancak ultrastrüktürel olarak eğer varsa tam gelişmemiş fırçası kenarları bulunur ve mukus vakuolleri içerirler (12). Gastrik foveoler kolumnar hücrelere benzeyen kolumnar hücrelerde normalden farklı olarak Alcian Blue pH: 2.5 ile pozitif boyama gösterirler (10-13).

**Kardiak (Junctional) tip BM:** Gastrik kardiaya benzer.

## SUMMARY

### Barrett's esophagus

The epidemiology of esophageal cancer is changing with the increasing incidence of adenocarcinoma. Most of these tumors arise in the setting of Barrett's esophagus and chronic gastroesophageal reflux disease. In this article, the quality of all histopathologic diagnosis of Barrett's esophagus was discussed in view of the last literatures.

**Key words:** Barrett's esophagus, adenocarcinoma, esophagus

Yüzeyde ve glandlarda mukus içeren epitel hücreleri çoğunluktadır. Dağınık ve az sayıda parietal ve esas hücre bulunabilir. Mukus hücreleri Alcian Blue pH: 2.5 ve Musikarmen ile zayıf kırmızımsı boyanma gösterebilir (6,13).

**Fundal tip BM:** En az görülen formdur. Mukoza yüzeyel pitsler içerir ve mukus içeren kolumnar hücrelerden meydana gelmiştir. Glandlarda bol parietal ve esas hücre bulunur. Endokrin hücrelerde bulunabilir. Çocuklarda fundal tip mukozanın çok görülmesi ve yaşla birlikte goblet hücre metaplazisi insidansının artması nedeniyle BM'de intestinal metaplazik değişikliklerin zaman içinde geliştiği öne sürülmüştür (1,5,14).

BM'nin endoskopik ve histopatolojik tanımı yapılırken aşağıdaki faktörler gözönüne alınmalıdır (1,5,6,13);

- Skuamokolumnar mukozal bileşke (Z line, ora serrata) her zaman anatomik gastroözefageal bileşke ile çakışmaz. Genellikle bu bileşkenin hemen üzerinde dairesel ve düzgün olarak bulunmasına rağmen bazen düzensiz ve parmaklı uzantılar şeklinde olabilir. Bu bileşkenin alt özefageal sfinkterden proksimale doğru uzaklığı da değişkendir ve genellikle 2-3 cm olarak kabul edilir. Mukoza özellikle kardiak ve fundal özellikler gösteriyorsa biopsinin mutlaka skuamokolumnar bileşke üzerinden alındığından emin olmak gereklidir. Bu durumda ideal olan manometri eşliğinde biopsi alınmasıdır.

- BM adultlerde fundal özellik gösteriyorsa bunun hiatal herni cebinden alınmış olma ihtimali yüksektir.

- Spesiyalize tip mukoza varlığı yada değişik tip mukozaların birlikte görülmesi tanıyı kolaylaştırır.

- Bazen özefageal submukozal glandların görülmesi tanıya yardımcı iken, normal özefageal gastrik tip glandlar yanlışlıkla BM olarak yorumlanabilir.

- Gastrik ektopi ayırıcı tanıda düşünülebilir, ancak daha çok servikal özefagusta görülür ve embriyonik gastrik mukozaya benzer.

\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

Kronik gastroözefageal reflü sonucu BM oluşmasında genetik bir predispozisyonunda olduğu öne sürülmektedir. BM'nin iki önemli komplikasyonu vardır (1-3,9). Bunlar; peptik ülserasyon (Hemoraji, mediastinal perforasyon, striktür oluşumuna yolaçabilir) ve neoplazi gelişimidir.

#### Displazi ve kanser

BM epiteli displazik değişiklikler gösterebilir. Displazi histopatolojik olarak hücre ve glandların yapısal düzenlenmesinde, epitel karakterinde ve epitel hücre sitolojisinde bulunan anormalliklerin derecelerine göre düşük - yüksek grade'li olarak veya inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan displazi sınıflamasına benzer şekilde sınıflandırılmaktadır (1,6,9,16). Displazi gösteren hücrelerde yapısal değişiklikler olduğu, müsin miktarının azaldığı, tipinin değiştiği ve bunlarda anöploid oranının arttığı tesbit edilmiştir (17). Displazik epitel adenomatöz olabilir ya da gastrointestinal kanalın diğer alanlarında görülen adenomların tüm özelliklerini taşıyabilir (8,18,19). Ayrıca displazik değişikliklerin ve dolayısıyla kanser gelişiminin daha çok intestinalize tip mukozada görüldüğü öne sürülmüştür (11,17,20,21).

BM'da kanser gelişme riski genel popülasyona göre 30-125 kat daha yüksektir (2,20,22,23). BM adenokanser için predispoze lezyon olarak kabul edilmektedir, fakat kanser insidans oranları literatürde farklı olarak bildirilmektedir (1,7,18,20,23,27). Özefajektomi spesmenlerinde oran % 43 ile % 100 arasında değişirken, follow-up çalışmalarda bu oran nisbeten daha düşüktür. Cameron ve ark. 104 hastalık serilerinde 8.5 yıl izleme sonucunda sadece iki hastada adenokanser geliştiğini bildirmişlerdir (26).

Adenokanser çevresindeki mukozada displazik değişikliklerin saptanması oldukça sık görülür. Özellikle high-grade displazi ile adenokanserin birlikte olma ihtimali yüksektir

(3,20,27). Bu konuda % 43, % 73 ve % 84 gibi değişen oranlar verilmektedir (21,28,29). Bu nedenle BM zeminde önce displazik değişikliklerin oluştuğuna sonra bunun ilerleyerek insitu karsinom ve invaziv karsinom geliştiğine inanılmaktadır. Bu neoplastik değişimi önceden tesbit edebilmek için epitelyal proliferasyon markırları, ornitin dekarboksilaz (ODC) ölçümleri, CEA tesbiti gibi çok sayıda yöntem denenmiştir (1,9,25). İmmunhistokimyasal olarak p53 mutasyonunun gösterilmesinde değişik sonuçlar alınırken (30), DNA aneuploidisi ile displazi ve dereceleri arasında yüksek oranda korelasyon tesbit edilmektedir (31).

Displazinin belirlenmesinde, değerlendirilmesinde ve takibinde çok sayıda biyopsi alınması ve fırçalama yöntemi ile elde edilen sitolojik materyalin incelenmesi tavsiye edilmektedir (24,27,32,33).

#### Tedavi

BM tedavisinde medikal antireflü tedaviler yanında cerrahi tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır. Ancak bu tedavilerin çoğunlukla oluşan BM 'da gerilemeye yol açmadığı ve neoplastik proliferasyonu durdurmadığı düşünülmektedir (1,9,34). Highgrade displazilerde karşı görüşler olmasına rağmen özefajektomi yapılmasını savunan otörler bulunmaktadır (16,21,27,29).

Son yıllarda nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte özefagus kanseri insidansında bir artış saptanmaktadır. Aynı şekilde özefagusun adenokanserlerinde de belirgin bir artış sözkonusudur (34). Bu nedenle BM'nin tanımlanması ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi daha da önem kazanmaktadır. Klinisyen, endoskopist ve patoloğun ortak çalışmaları ve iyi koordinasyonu hastalığın tanı ve tedavisini olumlu yönde etkileyebilecek en önemli etkenlerden birisidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hamilton SR: Esophagitis. In: Ming S, Goldman H (Eds); Pathology of the Gastrointestinal tract. Chapter 17, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1992, pp: 411-422.
2. Streitz JM Jr, Williamson WA, Ellis FH Jr. Current concepts concerning the nature and treatment of Barrett's esophagus and its complications. Ann Thorac Surg 1992;54(3): 586-591.
3. Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical treatment. Dysphagia 1983;8: 276-288.
4. Dent J. Approach to esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus): Scand J Gastroenterol (Suppl) 1989;168: 60-66.
5. DeNardi FG, Riddell RH: Esophagus. In: Steinberg SS (Ed), Histology for Pathologists, Raven Press, New York 192, pp:519-530.
6. Haggitt RC. Barrett's esophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. Hum Pathol 1994;25(10): 982-983.
7. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. N Engl Med 1976; 295: 476-480.
8. Thompson JJ, Zinsler KR, Enterline HT: Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Hum Pathol 1983;14: 42-61.
9. Rosai J (Ed), Ackerman's Surgical Pathology, 8th Edition, Volume 1, Mosby Inc., St. Louis, 1996, pp: 589-615.
10. Lee RG. Mucins in Barrett's esophagus: a histochemical study. Am J Clin Pathol 1984;81: 500-503.
11. Lapertosa G, Baracchini P, Fuilcheri E. Mucin histochemical analysis in the interpretation of Barrett's esophagus. A results of a multicenter study. Am J Clin Pathol 1992;98: 61-66.
12. Levine DS, Rubin CE, Reid BJ, Haggitt RC. Specialized metaplastic columnar epithelium in Barrett's esophagus. A comparative transmission electron microscopic study. Lab Invest 1989;60: 418-432.
13. Gottfried MR, McClave SA, Boyce HW. Incomplete intestinal metaplasia in the diagnosis of columnar lined esophagus (Barrett's esophagus). Am J Clin Pathol 1989;92: 741-746.
14. Qualman SJ, Murray RD, McClung HJ, Lucas J: Intestinal metaplasia is age related in Barrett's esophagus. Arch Pathol Lab Med 1990;114:

- 1236-1240.
15. Fahmy N, King JF: Barrett's esophagus: an acquired condition with genetic predisposition. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1262-1265.
  16. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol* 1988;19: 166-178.
  17. Haggitt RC, Reid BJ, Rabinovitch PS, Rubin CE. Barrett's esophagus. Correlation between mucin histochemistry, flow cytometry, and histologic diagnosis for predicting increased cancer risk. *Am J Pathol* 1988;131: 53-61.
  18. Lee RG. Dysplasia in Barrett's esophagus. A clinicopathologic study of six patients. *Am J Surg Pathol* 1985;9: 845-852.
  19. Lee RG. Adenomas arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1986;85: 629-632.
  20. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development and dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1989;96: 1249-1256.
  21. Hamilton SR, Smith RR. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol* 1987;87: 301-302.
  22. Iftikhar SY, James PD, Steele RJ, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of barrett's esophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gut* 1992; 33: 1155-1158.
  23. Rubio CA, Aberg B. Barrett's mucosa in conjunction with squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1991;68: 583-586.
  24. Levine MS, Caroline D, Thompson JJ, Kressel HY, Laufer I, Herlinger H. Adenocarcinoma of the esophagus: relationship to Barrett mucosa. *Radiology* 1989;150: 1191-1197.
  25. Pera M, Trastek VF, Pairolero PC, Cardesa A, Allen MS, Deschamps C. Barrett's disease: pathophysiology of metaplasia and adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993;56: 1191-1197.
  26. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Eng J Med* 1985;313: 857-859.
  27. Robertson CS, Mayberry JF, Nicholson DA, James PD, Atkinson M: Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's esophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 760-763.
  28. Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB, Richardson JD. The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg* 1996;223: 585-591.
  29. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg* 1996;224: 66-71.
  30. Adrian P, Geoffrey WB, Tom R. Barrett's esophagus. The significance of p53 in clinical practice. *Ann Surg* 1997;225: 17-30.
  31. Montgomery EA, Hartmann DP, Carr NJ, Holterman DA, Sobin LH, Azumi N. Barrett esophagus with dysplasia. Flow cytometric DNA analysis of routine, paraffin-embedded mucosal biopsies. *Am J Clin Pathol* 1996;106: 298-304.
  32. Geisinger KR, Teot LA, Richter JE. A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia, and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer* 1992;69: 8-16.
  33. Reid BJ, Weinstein WM, Lewin KJ, Haggitt RC, VanDeventer G, DenBesten L, Rubin C. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterol* 1988;94: 81-90.
  34. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterol* 1993; 104: 510-513.