

Midenin Mukozal Lezyonları ve Takip Prensipleri

Ahmet UYGUN, Murat ARSLAN

GATA Gastroenteroloji B.D, Ankara

Midenin mukozal lezyonlarını iyi anlayabilmek için normal mide mukozasının özelliklerini bilmek önemlidir. Kardiya ve ant- rumda, hem yüzeyde hem de bezlerde mukus sekrete eden hücreler vardır. Bezler mukozaya pitler (foveola) aracılığı ile açılır. Buradaki boşluk mukozanın kalınlığının yansı kadardır. Fundus ve korpusun asit salgılayan mukozası (oksintik mukoz) yüzeyinde mukus salgılayan hücre dizileri içerir ancak bez yapısı farklıdır. Oksintik bezler adı verilen bu bezler tübüler yapıda olup paryetal ve şef hücreleri içerir. Bezler mukus hücreleri arasında uzanır. Bezlerin mukozaya açıldıkları pit boşlukları ise mukozanın kalınlığının 1/3'ünden daha azdır. Antrum ve kardiya mukus bezleri arasında ekstrasellüler matriks bulunurken oksintik bezler birbirleriyle yakın temas halindedir (1).

Normal mide mukozasının lamina propriyasında büyük büyütmede (x40) maksimum 2-5 arasında mononükleer hücre bulunurken foveolalar arasında bu sayı 2-3 kadardır. İnterfoveolar bölge kronik inflamatuvar infiltrasyonun majör yeridir. Sağlıklı bireylerin midelerinde plazma hücresi yoktur. Plazma hücre varlığı kronik inflamatuvar cevabı yansıtır. Bazı araştırmacılara göre büyük büyütmede 1-2 plazma hücre varlığı bile kronik inflamasyonu gösterir (2).

GASTRİT

Mide mukozasının inflamasyonudur. Sydney sistemi'ne göre akut, kronik ve özel formlar olarak sınıflandırılmış, özel formlar da yine kronik gastritler içinde kabul edilmiştir (2).

landırılmış, özel formlar da yine kronik gastritler içinde kabul edilmiştir (2).

Akut gastritlerde başlıca 3 grup yer alır.

1. Akut hemorajik eroziv gastrit
2. Akut H. pylori gastriti.
3. Akut flegmanöz (süpüratif) gastrit.

Gastrik mukozada hasar oluşturabilecek birçok kimyasal ve irritan ajan vardır. Alkol, aspirin, NSAİ ilaçlar, kortikosteroidler bunların başlıcalarıdır. Ayrıca, sepsis, yanık, cerrahi ve hipotermi gibi durumlarda da mukozada hasar oluşur. Bu etkenlere bağlı gelişen akut hemorajik eroziv gastrit başlangıçta tüm mide mukozasını tutar. Daha sonra ant- rum lezyonlar belirgin hale gelir ve duodenal lezyonlar gelişir. Histolojik olarak lamina propriyada ödem, kapiller konjesyon ve değişik derecelerde intersitisiyel hemoraji gözlenir. İnflamasyon hafif ya da yoktur (birkaç nötrofil gözlenebilir). Endoskopik olarak normal görülen bölgeler histopatolojik olarak da normaldir. Bu bölgelerde inflamatuvar hücre varsa bu sıklıkla HP'ye bağlıdır (3).

Akut flegmanöz gastrit, pyojenik mikroorganizmaların neden olduğu süpüratif bir durumdur. Mikroorganizma submukozayı tutar ve tüm organa yayılır. Submukoza, ödem ve iltihap nedeniyle kalınlaşmıştır. Mukozanın sağlam olarak kalmıştır. Biyopsi ile tanı koymak güçtür çünkü olay submukozadadır.

Akut HP gastritinin akut fazı çok nadiren tespit edilir. Bu konudaki bilgiler daha çok Marhall ve Morris'in gönüllü deneklerde yapmış oldukları çalışmalara ve nadiren dökümanente edilmiş olgulara dayanır (4-5-6). Bu hastalarda şiddetli bulantı kusma ve epigastrik ağrı gelişmiş ancak histopatolojik bulgularla zayıf korelasyon gözlenmiştir. Histolojik olarak yüzey epitelinde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenir. Mide mukusunda belirgin azalma, hücresel dökülmeler ve rejeneratif değişiklikler vardır. PMNL infiltrasyonu yüzey ve foveolar epitelde göze çarpan bir özelliktir. Pit abselerine de rastlanır. Akut enfeksiyonda antrum ve korpusa eşit tutulum gözlenir. HP ile enfekte bireylerde tek tek ya da gruplar halinde bulunurken sayısı değişik oranlarda olabilir. Akut HP gastriti çok az vaka da spontan eradikasyona uğramakla birlikte genelde kronikleşir (1-2).

HP GASTRİTİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ

HP enfeksiyonunun dünya üzerinde prevalansı oldukça yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı %90'lara kadar ulaşırken gelişmiş ülkelerde %30'lara kadar inmektedir (7, 8). Sosyoekonomik düzey düşüklüğünde görülme sıklığı artarken sanitaryonda iyileşme görülme oranında düşüklüğe neden olur (9). Erkek cinsiyette prevalans hafif yüksek iken yapılan ikiz çalışmaları genetik zeminin de önemli olabileceğini göstermiştir (10, 11). Yılda HP'ye atfedilen ortalama 300000 mide kanseri öyküsü vardır (12). HP enfeksiyonunda yaşam boyu peptik ülser insidansı %2-5 iken; yılda 200000 kişi peptik ülser komplikasyonuna bağlı olarak ölmektedir (13).

HP epitel hücresine tutunduğunda konakçı hücrenin sitoskeleton yapısını bozmaktadır. HP ve hücre teması gerçekleştiikten sonra birtakım enzim ve toksin transferi gerçekleşir. Lipaz ve proteaz koruyucu mukus tabakasını degrade ederken üreaz amonyak oluşumuna neden olur ki bu ortamın asit yapısını bozar hem de epitel hücre bölünmesine etki eder (14). cagA toksini tüm suşlarda bulunmamakla birlikte inflamasyonun daha şiddetli olmasına neden olur, ülser ve mide kanseri gelişme riskini artırır (15). Hp direk etkisiyle hücresel proliferasyonu artırırken apoptozisi inhibe eder. Bu durum karsinogenezde önemli bir basamağı oluşturur (16). HP ile temasta olan konakçı hücrelerinden birtakım sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α gibi) salgınır. Bunlar inflamatuvar ve immün yanıtı başlatır, inflamatuvar hücre invazyonuna neden olur ve kronik inflamasyon gelişir (17).

KRONİK GASTRİT

HP ile mukozanın kronik enfeksiyonu karakteristikdir. Yüzey epitel hasan, mukus depleasyonu görülür. Hatta bazı epitel hücreleri bağlantılarından ayrılır ve kaybolmuş izlenimi verir ki buna "cell drop out" denir. Yine gastrik mukozada erozyonlar da görülebilir (1,2). HP gastritinde nötrofil aktivite evrensel bir fenomendir. Uygun örnekleme yapıldıysa HP (+) hastalarda nötrofil mutlaka vardır. Nötrofiller lamina propriyada, epitelde (özellikle bezlerin arasında) ve foveolar lümende bulunabilir, hatta bu bölgede abseye neden olabilir. İntraepitelyal nötrofil yoğunluğu, mukozal hasanın yaygınlığı ve HP enfeksiyonunun ağırlığı ile koreledir. Nötrofiller HP varlığının iyi bir göstergesidir. Enfeksiyonun tedavisinden bir iki gün içinde kaybolur. HP eradikasyon tedavisinden sonra mikroorganizmanın saptanmaması durumunda nötrofil varlığı söz konusu olursa HP için daha ileri incelemeler yapmak gereklidir (2). Gastrik mukozada, epitelde ve lamina propriyada mononükleer hücre (lenfosit, monosit, plazma hücresi, eozinofil) infiltrasyonu gözlenir. HP eradikasyonu sonrası kronik inflamatuvar hücrelerin normal düzeye inmesi yıllar alabilir (18,19). Germinal merkez içeren lenfoid folliküller HP gastriti için karakteristikdir. Yeterli biyopsi materyalinde görülme oranı %100'dür. Lenfoid follikül varlığında HP saptanamaması örnekleme hatasından ya da kür sağlanmış olmasından kaynaklanabilir (20). Çoğunlukla kimyasal gastritlerde görülmeyle birlikte HP gastritinde de foveolar hiperplazi görülebilir. Bu durum yüzey epitel hasan ya da sitokinlere bir cevap olarak gelişebilir (21). Kronik HP gastritinde glandüler atrofi ve intestinal metaplazi görülebilen diğer özellikler arasındadır (2). Gelişmiş ülkelerde kronik HP enfeksiyonu çoğunlukla antrumda gözlenir ki bu duodenal ülserle birliktelik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha çok korpusa gözlenir. Bu durum atrofi, intestinal metaplazi ve malignensi ile birliktelik gösterir (1). 1996 yılında gastritin derecelendirilmesi amacıyla bazı kriterler belirlenmiş ve bu kriterlerin derecelendirilmesinde evrensel uzlaşma sağlamak üzere "vizüel analog skalası" geliştirilmiştir. Buna göre gastritin derecelendirilmesinde kullanılan kriterler, HP yoğunluğu, aktivite (nötrofil yoğunluğu), inflamasyon (mononükleer hücre yoğunluğu), atrofi ve intestinal metaplazidir (2).

Kronik gastritte HP eradikasyon tedavisinin gastritin derecelendirmesindeki histolojik kriterlerde nasıl değişiklikler yaptığı birçok araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Hojo ve ark. HP eradikasyon

tedavisi sonrasında "Güncellenmiş Sydney Sınıflamasına" göre gastrit derecelendirme kriterlerinde ne tür değişiklik olduğunu araştıran toplam 51 çalışmayı incelemişler, bu incelemenin sonuçları aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir (22).

Aktivitenin incelendiği tüm çalışmalarda tedavi sonrasında belirgin düzelme gözlenmiştir. Bilindiği gibi aktivite skoru HP varlığı için çok sensitiftir. İki çalışma dışındaki diğer çalışmalarda inflamasyonda da belirgin düzelme gözlenmiştir. Her iki çalışmada takip sürelerinin 6 ay olması bu sonucu doğurmuş olabilir (18, 23). Tedavi sonrası inflamatuvar hücrelerin normal düzeye inmesi yıllar alabilir (18). Atrofik, hastaların genelinde belirgin bir düzelme görülmemiştir. Atrofi takibindeki sonuçları, hasta sayısı ve takip süreleri önemli oranda etkiliyor olabilir. Takip süresi 12 ayın üzerinde olan 5 çalışmanın 3'ünde (%60) belirgin düzelme gözlenmişken; takip süreleri 6-12 ay arası ve 6 aydan kısa olanlarda düzelme oranı sırasıyla %44 ve %36 olarak bulunmuştur. Hasta sayısı 100'ün üzerinde olan 4 çalışmanın 3'ünde düzelme görülmüşken (%75), bu oran sayısının 50'den az olduğu veya 50-100 arasında olduğu durumlarda %33 olarak bulunmuş. İntestinal metaplazideki düzelme ise 28 çalışmadan sadece 5'inde gözlenmiş. Hasta sayısı 100'ün üzerinde olan 4 çalışmadan 2'sinde belirgin düzelme gözlenmişken; sayısının 100'ün altında olduğu 24 çalışmanın 3'ünde düzelme gözlenmiş. Düzelmenin görüldüğü çalışmaların birisinde takip 6 ay iken diğerlerinde 12 ay ve üzeri sürede takip gerçekleşmiş. Metaplazinin multifokal olması da sonuçları etkileyebilen bir etken olarak değerlendirilmiş.

ATROFİ

Midenin değişik bölümlerinde normalde olması gereken bezlerin kaybı ve bunların yerini başka doku ve bezlerin almasıdır. Bunlar, ekstrasellüler matriks, fibroblast, kollajen, psödopilorik ya da intestinal bezlerdir (24). Atrofik gastritin en sık iki nedeni otoimmün ve HP enfeksiyonudur. Otoimmün

kaynaklı olanda antral mukoza korunmuşken HP gastritinde multifokal atrofi söz konusudur. Her iki durumda da vitamin B12 eksikliği görülür ancak nedenleri farklıdır. Otoimmün gastritte "intrensek faktör" yokluğu söz konusuysa HP gastritinde hipoklorhidri nedeniyle vitamin B12 bağlı olduğu besinlerden ayırlamaz (25). Atrofik gastrit intestinal metaplazi alanlarıyla sıklıkla birlikte ve gastrik kanser yönünden artmış risk taşır. Atrofik gastrit mide kanseri riskini 10 kat artırır (26). Bunun yanı sıra sadece metaplazik atrofilerin gastrik adenokarsinom için öncül olduğu da söylenir (27). "Eurohepygast Study Group" 14 ülkede, dispeptik hastalarda atrofik gastrit gelişiminde risk faktörlerini araştırmış. 60 yaş üstü, kahve ve sedatif ilaç kullanımı, Anti Cag A ve Anti Vac A antikollarının birlikte bulunması risk faktörü olarak kabul edilmiş (28). Güncelleştirilmiş Sydney sınıflamasına göre atrofi derecelendirilmesi 3 kategoriye ayrılmış ve evrensel uzlaşma sağlamak üzere vizüel analog skalası ile gösterilmiştir. Buna göre, hafif, orta ve belirgin olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hafif formda glandlarda sporadik intestinalizasyon vardır, belirgin formda yaygın intestinalizasyon gözlenir, orta form ise her ikisinin arasındadır (2). Yine 2000 yılında New Orleans'ta atrofi için bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre: atrofinin olmaması, kesin olmayan atrofi ve kesin atrofi olarak üç parametre oluşturulmuş, kesin atrofi de metaplazik ve nonmetaplazik olarak ikiye ayrılmıştır (29). Atrofinin yokluğu: foveolar epitelde, sınırlı intestinal metaplazi ve bir miktar goblet hücreleri olabilir. Gastrik bez yoğunluğu etkilenmemiştir. Kesin olmayan atrofi; lamina propriyada yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, lenfoid agregatlar ve folliküller vardır. Bu durumda normal bezler görünemeyebilir ya da deplase olabilirler. HP eradikasyonu uygulanmalı ve 3-6 ay sonra kontrol edilmelidir. İntestinal metaplazi varlığı söz konusuysa kesin olmayan atrofi-den bahsedilmez. Atrofi; bölgelere uygun olarak bulunması gereken bezlerin kaybıdır. Metaplazik atrofide normalde olması gereken bezlerin yerini başka bezler almıştır (intestinal, psödopilorik). Me-

| | Belirgin Düzelme | Önemli değişiklik yok | Belirgin agrevasyon |
|--------------------------|------------------|-----------------------|---------------------|
| AKTİVİTE (40 RAPOR) 4 | 0 | 0 | 0 |
| İNFLAMASYON (36 RAPOR) | 36 | 2 | 0 |
| ATROFİ (25 RAPOR) | 11 | 13 | 1 |
| İM (28 RAPOR) | 5 | 22 | 1 |
| İM: İNTESTİNAL METAPLAZİ | | | |

taplazı tüm gland yapısında olmalıdır, foveolaya sınırlı metaplazide metaplazik atrofiden bahsedilmez. Nonmetaplazik atrofide ise bezlerin yerini ekstrasellüler matriks almıştır. Antrumda foveolar kanallarda dallanmalar azalmıştır, korpusta ise oksintik bez tübüleri kısalmış, tübüller arası boşluk artmıştır. Aynı hastada her ikisi de görülebilir. Sakaki ve ark. 35 HP (+) atrofik gastritli hastayı, 10 yıl boyunca yıllık endoskopik takibe almışlar. %46'sında atrofinin histolojik derecesi ilerlemiş, %49'unda intestinal metaplazi gelişimi gözlenmiş. Kümülatif ilerleme hızı 2 yılda %6, 4 yılda %22, 6 yılda %34, 10 yılda %43 olarak bulunmuş (30). Hp enfeksiyonuna bağlı atrofik gastritte HP eradikasyon tedavisinin sonuçlarını ilişkin veriler daha önce verilmişti. Correa ve ark. atrofi ve intestinal metaplazili hastalarda, HP eradikasyonu dışında β karoten ve askorbik asit kullanmışlar. 72 ay sonra yaptıkları kontrolde her ikisinin de atrofi ve intestinal metaplaziyi geriletme oranlarını HP eradikasyon tedavisine yakın bulmuşlar. Tedavi ajanlarının kombinasyonu ek yarar sağlamamış (31). Whiting ve ark. atrofi ve intestinal metaplazili 166 hastayı 10 yıl boyunca, yıllık endoskopik takibe almışlar. 14 yeni kanser (%8,4) saptamışlar. Saptanan kanser derecesi "open-acces" endoskopide saptandan daha düşük olarak bulunmuş. Erken saptananlarda 5 yıllık survey %50 iken, diğer grupta %10 imiş (32). Atrofide, HP eradikasyonu, β karoten ve askorbik asit gibi ajanların kullanılması bir kısım çalışmalarda gerileme yapmışken bir kısmında önemli değişiklik görülmemiştir. Ancak değişiklik olmamasını ilerlemeyi engelleme şeklinde değerlendirirsek bu grup hastalarda tedavinin uygun olacağı söylenebilir. Endoskopik takiple gelişen malignensiler daha erken yakalanmakta ve yaşam beklentisini uzatmaktadır. Bu grup hastalar endoskopik takip programına alınmalıdır ancak sıklığı konusunda henüz bir kesinlik yoktur.

İNTESTİNAL METAPLAZİ

Metaplazi bir dokunun yerini diğer bir dokunun almasıdır. Bağırsaklarda sık görülen bir olaydır. Bağırsaklar stres ile karşılaşıklarında başkalaşmak isterler. Barret epiteli ve gastrik intestinal metaplazilerde malignleşme potansiyeli yüksektir. Duodenal ülser etrafında gelişen gastrik metaplazi, ince bağırsak Crohn hastalığında görülen pseudopilorik metaplazilerde malignleşme riski yoktur.

Gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukus hücrelerinin yerini intestinal mukus hücrelerinin almasıdır. Hücreler çoğunlukla intestinal tiptir fakat bazı gob-

let hücreleri kolonda görülen müsin yapısını da içerirler. Jass-Filipe sınıflamasına göre intestinal metaplazi, komplet (Tip-I) ve inkomplet (Tip-II ve Tip-III) olmak üzere iki gruba ayrılır (33). Komplet tipte, absorbtif hücreler, paneth hücreleri ve goblet hücreleri vardır ki bunlar siyalomüsin salgılar. İnkomplet tipte ise kolumnar epitel ve goblet hücreleri vardır. Tip-II'de goblet hücreleri nötral ya da asidik siyalomüsin salgırlarken, Tip-III'de sülfomüsin salgılar. Bu grupta ayrıca glandüler distorsiyon da bulunur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada "mucin core protein (MUC)" ekspresyonunun farklı alt gruplarda değiştiği de görülmüştür. Tüm gruplar MUC2'yi eksprese ederken, MUC1, MUC5 ve MUC6 ekspresyonu komplet tipte azalmışken inkomplet tipte değişmemiştir (34). İntestinal metaplazi sıklıkla foveolar bölgeden başlar ve bezlerin yerini aldıkça da atrofi oluşur. İntestinal metaplazide kansinom riski 10 kat artmıştır (35). Çin'de yapılan bir çalışmada, 3000 hastanın 4-5 yıllık takibinde İM'nin kansinoma ilerlemesinde tahmini oran 17-29 (odd ratio) olarak bulunmuştur ki displazi varlığında riskin daha yüksek olduğu görülmüş (36). Cassaro ve ark. kardiyadan pilora kadar olan küçük krvatordaki İM'nin, fokal ya da antrumda olandan, kansinomaya ilerleme yönünden daha büyük risk taşıdığını göstermişler (37). İM gelişiminde en çok suçlanan ajan HP olmakla birlikte, sigara ve yüksek oranda tuz içeren besinler de etyolojide önemli rol oynar. El-Omar ve ark. gastrik asit sekresyonunun potent bir inhibitörü olan IL-1b'da görülen polimorfizmin atrofik gastrit gelişimine yatkınlık sağladığını ve kanser riskini artırdığını göstermişler (38). Hayvan ve insan çalışmaları, yüksek oranda tuz içeren yiyeceklerin de atrofik gastrit gelişimi yönünden yüksek risk taşıdığını göstermiştir. Tuz, HP'nin kolonizasyonunu artırmaktadır (39). Portekiz ve Kolombiya'da yapılan çalışmalarda ise, cagA(+), vacAs1 ve m1 genotiplerinin bakteri yoğunluğunun daha fazla olduğu, lenfositik infiltrasyon, atrofi ve İM'nin daha yüksek oranda görüldüğü sonucuna varılmıştır (40). HP, gastrik epitelde apoptozisi inhibe eder ve hücre proliferasyonunu indükler. Bu durum HP eradikasyonu ile geriye dönüşüm gösterir (41,42). Gastrik İM'de genetik değişiklikler de inceleme konusu olmuştur. Shigo ve ark. 12 mide kanserli hastanın %50'sinin komşu İM alanında p53 mutasyonu saptamışlardır (43). İmmünohistokimyasal olarak incelendiğinde de İM alanlarında, özellikle Tip-III'de p53 akümü-lasyonu gözlenmiştir (44). Gastrik İM'de apoptozis inhibisyonunun bir başka nedeni de cox-2 ekspresyonudur. In vitro çalışmalar, cox-2 ekspresyonu-

nun apoptozisi inhibe ettiği ve metastatik potansiyeli artırdığını göstermiştir (45). Normal koşullarda midede cox-2 ekspresyonu ihmal edilebilir boyutlardadır ancak HP gastritinde ekspresyonu artmaktadır (46). İM'de immünohistokimyasal yöntemlerle ve in situ hibridasyon yöntemleriyle cox-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ancak, başarılı bir HP eradikasyonu sonrasında foveolar epitelde cox-2 ekspresyonunun devam ettiği görülmüştür (47). Gastrik İM'nin patogeneğinde bazı büyüme faktörleri de incelenmiştir. Filipe ve ark. mide kanserli hastalarda, İM alanlarında TGF- α ve EGF reseptör1 ekspresyonunun arttığını göstermiştir (48). İntestinal tip gastrik kanser, displazi ve multifokal intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Bu durum ise HP enfeksiyonunun bir sonucudur. HP diffüz tip gastrik kanser aleyhine dengeleri değiştirmiştir. Bu tip karsinomalar endeminin düşük olduğu bölgelerde gastrik karsinomların %50'sini oluşturur. İntestinal metaplazi ve displazi ile ilişkisi yoktur.

Yaygın intestinal metaplazi varlığında hastada atrofik gastrit, B12 eksikliği, karsinoid, hiperplastik polip ve adenomalar birlikte görülebilir. İntestinal metaplazi sıklıkla bir başka nedenle yapılan biyopsi sonucunda saptanır.

İNTESTİNAL METAPLAZİSİ OLAN HER HASTAYA HP ERADİKASYONU UYGULANMALI MIDIR?

Teorik olarak amaç intestinal metaplazinin ilerlemesini önlemek ve geriletmektir, dolayısıyla gastrik kanser riskini azaltmaktır. HP ile gastrik kanser arasında kuvvetli bir ilişki bilinmekle birlikte HP eradikasyonunun gastrik kanserden koruduğuna dair veri yoktur. Bu uzun süreli bir takibi gerektirmektedir. Bu nedenle daha çok prekanseröz lezyonlar üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu konudaki çalışmalar ise oldukça değişik sonuçlar vermiştir. Uemura ve ark. mukozal rezeksiyon uygulanmış erken gastrik kanserli 65 hastada, HP eradikasyonu sonrası, korpus ve antrumdaki İM'nin 6 ay sonunda belirgin olarak düzeldiğini göstermişlerdir (49). Okhusa ve ark. 'nın yaptıkları bir çalışmada bir yıl sonra 46 hastanın 28'inde, antrumdaki İM'nin belirgin olarak düzeldiği görülmüş ancak bu çalışma antrumdan alınan tek bir biyopsi ile değerlendirildiğinden hata payı olacağı düşünülmüştür (50). Corea ve ark. tarafından 6 yıl takip edilen bir çalışmada, 976 hastada 8 ayın tedavi rejimi uygulanmış. (HP eradikasyonu tedavisi, vitamin preparatları, kombinasyonlar, plasebo vs.). 631 hasta takibi tamamlanmış. HP eradikasyon tedavisi alan 79

hastada plasebo grubuna göre İM'de orta derecede gerileme (%15) görülmüş. Ancak, β karoten veya askorbik asit verilen grupta da İM'de benzer düzeltilmeler görülmüş (%20, %19). Anti HP tedavi, vitamin kombinasyonlarında ekstra yarar görülmemiş. İM'nin progresyonu, plasebo grubunda %23 iken, anti HP tedavisi alan grupta %17 imiş (31). Çin'de yapılan bir başka çalışmada, 587 HP (+) hasta, plasebo ve HP eradikasyon tedavisi alanlar olarak randomize edilmiş. Bir yıllık takipte her iki grupta İM'de düzelmeler açısından anlamlı fark görülmemiş. Bunun yanı sıra devam eden HP enfeksiyonu durumunda İM'de belirgin ilerleme görülmüş. Bu hastaların 5 yıllık takiplerinde ise HP eradikasyonunun persistan enfeksiyonu olanlara göre İM'nin ilerlemesini belirgin olarak azalttığı görülmüş, gastrik atrofide de gerileme gözlenmiş (51). Küçük, randomize bir çalışmada, HP eradikasyonu sonrası 6 ay verilen askorbik asitin plasebo verilen gruba göre İM'de belirgin düzeltme yaptığı görülmüş (52). HP eradikasyonu ve vitamin desteğinin yanı sıra NSAİ ilaçlar ve aspirin korunmada önemli görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada NSAİ kullanımının mide kanseri riskini azalttığı görülmüş ancak gastrik toksisitesinden dolayı klinik kullanımı uygun görülmemiştir (53). HP intestinal metaplazi alanlarında saptanamayabilir çünkü intestinal mukozaya yerleşmez. Yaygın intestinal metaplazide eradikasyonu saptamak güçtür, çünkü midede çok az mikroorganizma vardır. Ancak inkomplet intestinal metaplazide HP'nin yapışık olduğu gösterilmiştir (54).

İNTESTİNAL METAPLAZİLİ HASTALARDA DÜZENLİ ENDOSKOPİK BİYOPSİ TAKİBİ YAPILMALI MIDIR?

Gastrik İM'de, Barret özofagusunda ve kolon adenomunda olduğu gibi takipte bir belirgin periyot yoktur. Herhangi bir takip programının potansiyel yararları henüz kanıtlanmamıştır. Coğrafik bölgelere göre gastrik kanser insidansındaki farklılık olayı daha zor duruma sokmaktadır. Bunların yanı sıra, gastrik İM'nin endoskopik olarak tanınması pre-malign özofagiyal lezyonların ve kolon lezyonlarının tanınmasından daha zordur. Metilen mavisi ya da indigokarmin kullanılarak yapılan krome-endoskopide bile bu durum güçlük arzeder. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, yıllık endoskopik takiple yeni gelişen gastrik kanserleri erken dönemde yakalayabilmek mümkün olabilmıştır. Beş yıllık sürede, yıllık takiple saptanan gastrik kanser oranı, "open access" endoskopi ile saptandıktan

oldukça yüksek bulunmuştur (32). Ancak sorun hala çözülebilmiş değildir.

Atrofi ile birlikte olan intestinal metaplazi, genç hastalar (30-40) ya da ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlarda biyopsi ile yıllık takip özellikle önerilmektedir.

Gastrik kardiyada görülen intestinal metaplazi genel olarak intestinal metaplazinin bir parçası olabileceği gibi selektif de olabilir. HP ya da GÖRH'a bağlı olarak gelişebilir. GÖRH'larının %30'unda Barret özefagusu olmaksızın kardiyada intestinal metaplazi vardır. Görülebilir bir barret lezyonu yoksa GÖRH'da kardiyak intestinal metaplazi açısından rutin biyopsi yapmaya gerek yoktur.

DİSPLAZİ

Displazi, bir intraepitelyal neoplazidir. Gastrik adenokarsinomun prekürsör lezyonudur ve Correa kaskadında kanserden hemen önceki lezyondur. Corrae kaskadı,

HP → kronik gastrit → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → kanser şeklinde tanımlanmaktadır (55). Displazi sıklıkla intestinal metaplazi zemininde (özellikle inkomplet tip) gelişmekle birlikte normal görünümlü mukozadan da gelişebilir (56). Batı dünyasında gastrik displazi prevalansı %0.5-3.75 arasında iken Kolombiya ve Çin gibi yüksek riskli bölgelerde %9-20 arasındadır (57). Atrofik gastrit, ülser ya da gastrektomi sonrasında displazi prevalansı %4-30 arasındadır, pernisiyöz anemide %40'lara kadar ulaşır (58). Gastrik epitelyal displazi erkeklerde kadınlardan daha çok görülür, genelde 6.-7. dekatta görülmekle birlikte 21 yaşında bir hastada da rapor edilmiştir (59). HGD'li hastalar LGD'li hastalardan daha yaşlı ancak HGD'li hastalarla adenokanserli hastalar arasında yaş farkı bulunmamıştır (59). Yapılan bir çalışmada, 60 yaş üstü, erkek cinsiyet ve ciddi atrofik gastrit varlığı displaziye ilerlemede risk faktörü olarak bulunmuş (60). Displazi sıklıkla küçük kurvaturda, özellikle antrum ve angulusta bulunur. Bu dağılım kronik gastrit ve intestinal metaplazinin en sık görüldüğü yerlere uymaktadır. Displazinin en az rastlandığı yer ise büyük kurvaturdur (61). Displazide çeşitli endoskopik görünümler tanımlanmıştır. En sık birlikte olduğu lezyon gastrik ülserdir (%55) (59). Diğer sık rastlanan lezyonlar, atrofik gastrit ve poliptir. Bunun yanı sıra mukozal skar, irregüler mukozal plak şeklinde görünümler de rapor edilmiştir (62). Ayrıca normal görünümlü mukozadan da %7-8 oranında displaziye rastlanabilmektedir (63).

Displazinin sınıflandırılmasında ilk kez 1980 yılında Morson ve ark.'ı, hafif, orta ve ağır displazi kavramını getirmişlerdir ki bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütüncü de kabul görmüştür (64). Displazinin derecesi arttıkça nükleus daha büyük, irregüler ve belirgin nükleoluslu olmaktadır. Nükleostoplazmik oran ve mitotik aktivite artmakta, hücresel tabakalanma ve polarite kaybı gelişmektedir. Bu sınıflamaya göre yapılan çalışmalarda, hafif displazide %60 gerileme, %30 persistans ve %10 oranında progresyon gözlenmiştir. Hafif displazi nadiren invazif karsinomaya ilerlemiştir ki bu oran ortalama %5 olarak bulunmuştur. Orta displazide, gerileme %50-60, persistans %25, progresyon %20 bulunmuş, invazif karsinomaya ilerleme %14'ümüştür. Ağır displazide ise gerileme %20, persistans %6, invazif karsinomaya ilerleme ortalama %70-81 olarak bulunmuş (57). Bascunana ve ark. yaptıkları çalışmada, 59 displazili hasta takip edilmiş (24 hafif, 18 orta, 17 ağır displazi), takip süreleri 1 ay ile 13 yıl arasında imiş, hafif ve orta displaziler genelde stabil kalıyor ya da geriliyor iken, ağır displazinin karsinomaya ilerlemede yüksek risk taşıdığı görülmüş, ağır displazi ile karsinom gelişimi arasındaki süre oldukça kısa bulunmuş (65). Yapılan bir başka çalışmada displazili 99 hasta 3 ay-5 yıl süre ile takip edilmiş (73 hafif, 16 orta, 10 ağır), hafif displazili olguların %74'de gerileme, %19'da persistans ve %7'de ilerleme görülmüş, 4 hastada invazif karsinom gelişmiş, orta displazili olguların %31'de hafif displaziye gerileme, %56'da bir daha saptanamamış, %13'ü karsinomaya ilerlemiş. Her iki lezyon da çoğunlukla stabil kalmış ya da gerilemiş. Ancak çok yavaş karsinomaya ilerleme olmuş ve hafif displazili olgulara yıllık endoskopi kontrolü, orta displazili hastalara yakın takip önerilmiş. Ağır displazili olguların, %20'si kaybolmuş, %19'u orta dereceli displaziye gerilemiş, %10'u devam etmiş ve %60'ı karsinomaya ilerlemiş. Karsinomaya ilerleyen olguların %50'sinde 3 ay içinde karsinoma saptanmış. Bu grup displazi karsinom için yüksek risk taşıdığından tekrarlayan biyopsilerde tanının doğrulanması durumunda gastrektomi önerilmiş (59). Başka bir çalışmada orta ve ağır displazinin erken mide kanseri ile birlikteliği sırasıyla %40 ve %100 iken invazif adenokarsinom ile birlikteliği %5 ve %80 olarak bulunmuş (57). P53 ekspresyonu hafif ve orta displazide bulunmamışken, ağır displazide %20, invazif kanserde %61 olarak bulunmuş (66). Rugge ve ark. orta displazinin karsinomaya ilerlemesinin önemli oranda olduğunu kabul ederek, bunu da ağır displaziye dahil etmişler ve displazileri LGD ve HGD olarak ikiye ayırmışlar (60). Bu ikili sınıflama-

nın kullanıldığı çalışmalarda LGD'de, gerileme %38-75, persistans %19-50, progresyon %0-15 olarak bulunmuşken, HGD'de, gerileme %16, persistans %14-58, invazif karsinom ise %25-85 oranında bulunmuş. HGD varlığında, olguların çoğunda beraberinde invazif karsinom bulunmuş ya da 3 ay içinde gelişmiş. Bu olguların çoğu ilk tespitite ülsere lezyonlar şeklinde görülmüşler (57). Reaktif atipi ile LGD arasında ve HGD ile invazif karsinomlar arasında bazı anlaşmazlıklar gözlenmiş. Bazı patoloğlara göre karsinom demek için stromaya invazyon gerekiyorken, Japon patoloğlara göre nükleer görünümün daha önemli olması, displazinin sınıflandırılmasında uluslararası bir uzlaşma amacıyla 1998 yılında İtalya ve Avusturya'da uzlaşma toplantıları düzenlenmiş. Bu toplantılar sonucunda Padova ve Viyana kriterleri deklare edilmiş (57, 67). Her iki sınıflamada 5 alt grup oluşturulmuş ancak Padova sınıflamasında HGD ve LGD üçüncü grupta yer alırken, Viyana sınıflamasında LGD üçüncü grupta, HGD ise dördüncü grupta yer almıştır. Padova sınıflaması aşağıdaki gibidir.

PADOVA SINIFLAMASI

1. Displazi yok

1.0 Normal

1.1 Reaktif foveolar hiperplazi

1.2 İntestinal metaplazi

1.2.1 Komplet

1.2.2 İnkomplet

KAYNAKLAR

1. Smith VC, Genta RM. Role of Helicobacter pylori Gastritis in Gastric Atrophy, Intestinal Metaplasia, and Gastric Neoplasia. *Microscopy Research and Technique* 2000; 48: 313-20.
2. Michael F, Dixon MD, Path FRC, et al. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
3. Laine L, Cominelli F, Sloane R, et al. Interaction of NSAID and Helicobacter Pylori on gastrointestinal injury and prostoglandin production: a controled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 127-35.
4. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeiche DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter (abstract). *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.

2. Kesin olmayan displazi

2.1 Foveolar hiperplazi

2.2 Hiperproliferatif İM

3. Noninvazif neoplazi

3.1 LGD

3.2 HGD

4. İnvazif karsinom şüphesi

5. İnvazif adenokarsinom

Kesin olmayan displazi, displazi yönüyle kesin ayrılmı yapılamayan bir durumdur. Biyopsi materyalinin yetersiz olmasında ya da yapısal bozukluğun ve nükleer atipinin hiperproliferatif duruma bağlandığında bu durum söz konusudur. Hiperproliferatif duruma neden olabilecek HP ve NSAİ ilaçlarının eradikasyonu ve yeterli biyopsi ile bu sorun çözülebilir. Bu durumlarda atipik, tortiyoz glandüler yapılar, mukustan fakir epitel hücrelerince çevrelenir. Bu hücreler büyük, hiperkromatik, membranı kalınlaşmış ve belirgin nükleoluslara sahiptir.

Noninvazif neoplazi, glandüler yapı içerisinde sınırlı neoplazidir. Lümen içine protrüze olursa adenom adını alır. LGD ve HGD olmak üzere iki alt gruba ayrılır. LGD'de çok sayıda, küçük, yuvarlak glandüler yapılar vardır. Bu glandüler, büyük, hiperkromatik çekirdeklerle oluşturulur. Nükleusta yalnızca tabakalanma vardır. Müsin salgısı minimal ya da yoktur. HGD'de, tübüler yapıda irregüler dallanma ve katlanmalar vardır. Polarite kaybının olduğu alanlar gözlenir. Çekirdek daha dolgun ve geniştir. İregüler amfobilik nükleuslar vardır. Japonlara göre HGD endoskopik rezeksiyon, batı dünyasına göre ise gastrektomi endikasyonudur.

5. Morris A, Nicholson G. Ingestion Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-99.
6. Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of Campylobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1168-71.
7. Psiani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387-400.
8. Bergenzaun P, Kristinsson KG, Thjofleinnsson B, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in south Sweden and Iceland. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1157-61.

9. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34: 1672-6.
10. Replogle ML, Glaser SL, Hiatt RA, Parssonet J. Biologic sex as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in healthy young adults. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 856-63.
11. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection. Genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120: 982-6.
12. Forman D. The prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 suppl 2: 71-6.
13. Parssonet J. *Helicobacter pylori*. The size of the problem. *Gut* 1998; 43 suppl 1: 6-9.
14. Smoot DT. How does *Helicobacter Pylori* cause mucosal damage? Direct Mecanisms. *Gastroenterology* 1996; 113: 31-34.
15. Israel DA, Peek RM. Patogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-90.
16. Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* strain-spesific modulation of gastric mucosal cellular turnover: implications for carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2002; 37 Suppl 13: 10-16.
17. Nedrud JG, Slanchard SS, Czinn SJ. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. *Helicobacter* 2002; 7 suppl 1: 24-9.
18. Solcia E, Villani L, Fiocca R, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 201: 28-34.
19. Witteman EM, Mravunac M, Becx MJ, et al. Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995; 48: 250-6.
20. Genta RM, Hamner HW. Gastric lymphoid follicules in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 557-83.
21. Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ. Possible role of transforming growth factor alpha in the patogenesis of Menetrier's disease: supportive evidence from humans and transgenic mice. *Gastroenterology* 1992; 103: 1950-63.
22. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1923-32.
23. Di Napoli A, Petrino R, Boero M, Bellis D, Chiandussi L. Quantitive assesment of histologic changes in chronic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1992; 45: 796-8.
24. Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of gastric mucosa-a practical approach for the perplexed clinican. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 43-50.
25. Kapadia CR, Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 29-36.
26. Parssonet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
27. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 37-43.
28. The EUROHEPYGAST STUDY GROUP. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a europen population. Resuls of eurohepygast study group. *Gut* 2002; 50: 779-85.
29. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59.
30. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N et al. Ten year prospective follow up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritiis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 198-203.
31. Correa P, Elizabeth I, Fontham H. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 1881-88.
32. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long-term results of endoscopic results of endoscopic survelliance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-81.
33. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lessions of the human stomach (abstract). *Histopathology* 1980; 8: 271-9.
34. Reis CA, David L, Correa P. Et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinc patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression (abstract). *Cancer Res* 1999; 59: 1003-7.
35. Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia type and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia (abstract). *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9
36. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 784-9.
37. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographics patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431-8.
38. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 pleomorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
39. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975, 2(7924): 58-60.
40. Nogueira C, Figueirado C, Carneiro F, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158: 647-54.
41. Moss SF, Calam J, Agarwal B, et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38: 498-501

-
42. Leung WK, Yu J, To KF, et al. Apoptosis and proliferation in *Helicobacter pylori*-associated gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1467-72.
 43. Shiao YH, Rugge M, Correa P, et al. P53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144: 511-7
 44. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 971-3.
 45. Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83: 493-501.
 46. Chan FK, To KF, Ng YF, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-93.
 47. Sung JY, Leung WK, Go MYY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-35.
 48. Filipe MI, Osborn M, Linehan J, et al. Expression of transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor in precursor lesions to gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 30-6.
 49. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer (abstract). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42.
 50. Ohkusa T, Fujiki K, Takhasimuzu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134: 380-6.
 51. Sung JY, Lin SR, Ching JYL, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
 52. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1303-9.
 53. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case control study in general practice research database (abstract). *Br Med J* 2000; 320: 1642-6.
 54. Ota H, Katsuyama T, Nakajima S, et al. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: a hybrid epithelium with both gastric and intestinal features. *Hum Pathol* 1998; 29: 846-50.
 55. Correa P. Human Gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial processes-first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Can Res* 1992; 52: 6735-40.
 56. Ming SC. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions. A critical review (abstract). *Gastric Cancer* 1998; 1: 31-50.
 57. Misraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. *Sem Diag Pathol* 2002; 19: 20-30.
 58. Aste H, Sciallero S, Pugliese V, et al. The clinical significance of gastric epithelial dysplasia. *Endoscopy* 1986; 18: 174-6.
 59. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, et al. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1714-19.
 60. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995; 76: 376-82.
 61. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1317-21.
 62. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker of gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31: 977-83.
 63. Rugge M, Farinati F, Di Mario F, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 1002-8.
 64. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in stomach. *J Clin Pathol* 1980; 33: 711-21.
 65. Bascunana GA, Lopez BJ, Requena MJ, et al. An evaluation of the clinical significance of gastric dysplasia: a histological follow-up study (abstract). *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 423-9.
 66. Joypaul BV, Newman EL, Hopwood D, et al. Expression of p53 protein in normal, dysplastic, and malignant gastric mucosa: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1993; 170: 279-83.
 67. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric Dysplasia; The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 167-76.