

Gastroenteroloji Pratiğimizde Gastrik İntestinal Metaplaziye Güncel Yaklaşım

İsmail ACAR, Hüseyin Ahmet TEZEL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

GİRİŞ

Mide kanseri dünyada kanser ilişkili ölümlerde üçüncü sırada yer almakta ve yıllık 700.000'in üzerinde ölüme neden olmaktadır (1). Mide kanseri insidansı yıllar içinde azalsa da, halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Gastrik intestinal metaplazi (GİM), mide kanserinin premalign bir lezyonudur. Normal gastrik mukoza yerine müsin sekrete eden intestinal mukoza gelişir. Histolojik olarak, mide antrum veya korpusta, intestinal mukozanın kolumnar epiteli, Paneth, goblet veya absorbtif hücreleri görülür (2). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu, ırk, yaş ve aile öyküsü GİM gelişimi için risk faktörleridir. *H. pylori* enfeksiyonu, dünya genelinde GİM gelişmesinde en sık etiyolojik nedendir (3).

GİM'nin mide kanserine yıllık dönüşüm oranı; Batı Avrupa'da %0.25 iken, Uzak Doğu'da %10 civarındadır. Bu nedenle coğrafik bölge, etnik köken ve ırk gastrik kansere progresyonda belirleyici risk faktörleridir (4).

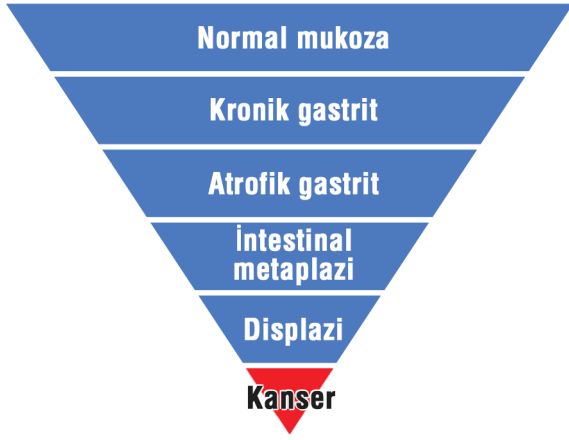
Türkiye'de gastrik intestinal metaplazi prevalansı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte Erdem L. ve ark.'nın (5) dispeptik yakınmaları olan hastalarda yaptıkları çalışmada GİM sıklığı %21 olarak bulunmuştur.

Günümüzde endoskopik işlemler daha çok yapılmakta ve patoloji raporlarında GİM karşımıza sıkça çıkmaktadır. Bu

nedenle premalign bir lezyon olan gastrik intestinal metaplazi patobiyojisinin daha iyi anlaşılması ve uygun takibinin yapılması, erken evre mide kanserinin tanısının konabilmesine ve mide kanseri ilişkili ölümlerin azaltılabilmesine katkı sağlayacaktır.

GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ PATOGENEZİ

İntestinal tip mide adenokarsinomu, Correa kaskadı olarak bilinen inflamasyon-atrofi-metaplazi-displazi-adenokarsinom dizisinin nihai sonucunu temsil eder (Şekil 1) (6). Bu kaskad da ilk basamakta, çoğunlukla çevresel faktörlerin (*H. pylori* enfeksiyonu, yüksek tuz alımı, sigara vs.) neden olduğu kronik mukozal inflamasyon gelişir. Sonrasında paryetal hücre kaybı, asit sekresyonunun bozulması ile multifokal glandüler atrofi gelişir. Atrofi ilerleyerek müsin içeren goblet hücreleri oluşur ve intestinal tip epitel gelişir (intestinal metaplazi). *H. pylori* ilişkili gastritte, atrofi veya metaplazi antrumdan başlayıp korpusa doğru yayılır (7). Kaskadın sonraki basamağında, neoplastik hücre fenotipi ile karakterize displazi gelişir. En sonunda da neoplastik hücrelerin lamina propriayı aşması ile invaziv karsinom gelişir.



Şekil 1. Correa kaskadı (6)

HELICOBACTER PYLORI ve GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ

H. pylori gram negatif bir bakteridir ve dünyada atrofik gastrit ve gastrik intestinal metaplazi gelişimi açısından en sık etiyolojik faktördür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tip 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (8). Dünya genelinde erişkinlerin %50'sinden fazla, mide epitelinde kolonize olmuştur. Endüstriyel toplumlarda prevalansı %30'lardayken, Türkiye'de %60'larda ve gelişmekte olan ülkelerde %90'lara varmaktadır (9,10). *H. pylori* enfeksiyonu geçirenlerde, yaşam boyu kardiya dışı mide kanseri gelişim riski üç kat daha fazladır ve tüm mide kanserlerinin %75 ile %90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır (11). *H. pylori* metaplazi ve displazi gelişimini çeşitli mekanizmalarla yapabilmektedir. Enfeksiyon ile immün hücreler (makrofaj, T ve B lenfositleri) aktive olur, proinflamatuvar sitokinler salgınır ve kronik inflamasyon gelişir, bunun sonucunda DNA metilasyonu ve reaktif oksijen radikalleri oluşur (12).

Toplum taraması ve *H. pylori* eradikasyonu yöntemi tartışmalıdır. Ford AC ve ark.'larının (13) yaptıkları bir çalışmada, *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilen 3294 kişiden 51'inde (%1.6) ve tedavi verilmeyen 3203 kişiden 76'sında (%2.4) mide kanseri meydana gelmiştir. Sonuç olarak *H. pylori* enfeksiyonu tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyenlere göre mide kanseri gelişiminin rölatif riski 0.66 (%95 güvenlik aralığı 0.46-0.95) olarak bulunmuş, ancak tedavi ile mide kanseri ilişkili veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde koruyucu etkisi görülmemiştir. Eğer *H. pylori* taraması yapılması düşünüülüyorsa, genç bireyleri (özellikle de preneoplastik değişiklikler gelişenler) hedeflemek, maliyet etkin yaklaşım olacaktır (14).

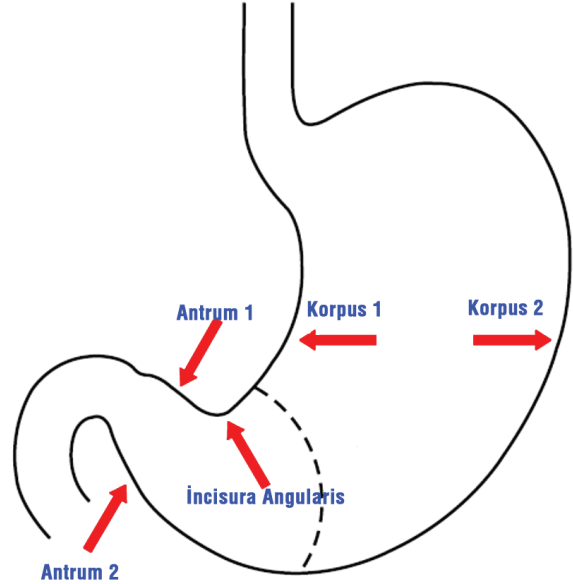
HİSTOLOJİK TANI ve RİSK SINIFLAMASI

1. Sidney Sınıflaması

Güncellenmiş Sidney Sistemi; atrofik gastrit (AG), gastrik intestinal metaplazi ve *H. pylori*'yi evrelemek için kullanılan kapsamlı bir endoskopik ve histolojik örnekleme protokolüdür. Biyopsi bölgeleri; antrumdan alınan iki biyopsi, incisura angularisten alınan bir biyopsi ve korpustan alınan iki biyopsidir (Şekil 2) (15). *H. pylori*, AG ve GİM varlığı ve şiddetine göre histolojik skorlama yapılır. Skorlamanın objektif yapılabilmesi için OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde atrofi derecesi 0 ile 3 puan arasında (yok, hafif, orta) bir ölçekte puanlanır ve genel antrum skoru genel korpus skoru ile birleştirilerek işaretlenir ve evre (0 ile IV) belirlenir (16).

Retrospektif çalışmalar, mide adenokarsinomunun OLGA evre III veya IV olan hastalarda gelişme eğiliminde olduğunu, evre 0, I veya II olanlarda nadiren veya hiç gelişmediğini göstermiştir (17).

Atrofik gastrit teşhisinde, bez kaybının şiddetinin derecelendirilmesi önemlidir, OLGA sistemi kullanıldığında, gözlemciler ve gözlemler arası zayıf korelasyon bulunmuştur (18). Bu



Şekil 2. Sidney protokol biyopsisi (15)

Antrum 1: Pilor'dan 3 cm uzaklıkta, küçük kurvaturdan

Antrum 2: Pilor'dan 3 cm uzaklıkta, büyük kurvaturdan

İncisura Angularis

Korpus 1: Incisura angularis'ten 4 cm uzaklıktan, küçük kurvaturdan

Korpus 2: Kardiya'dan 8 cm uzaklıktan, büyük kurvaturdan

yüzden OLGA sistemini daha da geliştirmek amacıyla OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia) sistemi oluşturulmuştur. OLGIM sisteminde, daha yüksek doğruluk ve maliyet etkinliği bulunmuş, ayrıca biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde de daha düşük teknik gerekliliklere ihtiyaç duyulmuştur (19). Bu yüzden Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği [European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)], mukozal değişikliklerin evrelendirilmesinde OLGIM'in tercih edilmesini önermektedir (6).

2. Müsin Salgısına Göre Sınıflama

Morfolojik özellikler ve müsin salgılama özelliklerin birlikte kullanılmasına göre yapılan histolojik sınıflama sistemidir (20). Bu sınıflamaya göre üç tip GİM tanımlanmıştır; Tip 1 (komplet), sialomüsinleri salgılayan goblet hücrelerinin varlığı ile karakterizedir, kolumnar ve Paneth hücreleri de bulunur. Tip 2'de (inkomplet) goblet hücreler bulunur, ancak az sayıda kolumnar ve/veya Paneth hücreler vardır ve hem sialomüsin hem de sulfomüsin salgılanır. Tip 3'te (inkomplet) belirgin goblet hücreleri bulunurken, kolumnar ve Paneth hücreleri bulunmaz ve ağırlıklı olarak sulfomüsin salgılanır (21).

Tip 1 ya da komplet tip, mide adenokanseri açısından risk teşkil etmez. Tip 2 ve 3 GİM'de ise mide adenokanser riski 20 kat artmıştır (22).

3. Displazi ve Kanser

Displazi, adenokanserden önceki aşamayı temsil eder. Histolojik olarak doku invazyonu kanıtı olmadan epitelde neoplastik hücre görülmesiyle tanı alır. Dünya Sağlık Örgütü, displazi/intraepitelyal neoplazi sınıflamasını göre:

- İntraepitelyal neoplazi/displazi: Değişken hücresel ve mimari atipi ile karakterize olan ve kesin invazyon kanıtı olmayan epitelyal neoplastik proliferasyondan oluşur.
- Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi/displazi: Minimal mimari bozukluk ve sadece hafif ile orta derecede sitolojik atipiden oluşur.
- Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi/displazi: Artmış çekirdek-sitoplazma oranı, belirgin amfofilik nükleol, daha belirgin mimari düzensizlik ve atipik hücrelerle karakterizedir.
- İntramukozal invaziv neoplazi/karsinom: Neoplastik hücrelerin lamina propriayı aştığı ve desmoplastik değişiklik-

lerin olduğu görülür. Artmış lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı riski olduğu anlamına gelir (23).

Gastrik displazi prevalansı, düşük riskli bölgelerde %0.5'e kadar düşen oranlarda bulunabilirken, yüksek riskli bölgelerde %20'lere kadar çıkabilmektedir. Prospektif çalışmalarda, düşük dereceli displazi vakalarının %60'ında iyileşme (ya da lezyonda gerileme) görülürken, %10-20'sinde ise yüksek dereceli displaziye ilerleme olmuştur, geri kalanları aynı evrede kalmıştır. Patolojilerinde yüksek dereceli displazi saptananlarda ise lezyonlar nadiren gerileme göstermekte ve yıllık mide kanserine ilerleme insidansı %2-6 arasında değişmektedir (24).

ENDOSKOPİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Konvansiyonel beyaz ışık endoskopisi (WLE), preneoplastik mide lezyonlarını doğru bir şekilde teşhis ve ayırt edemez. Bu yüzden araştırmalar preneoplastik mide lezyonlarını teşhis edebilmek ve kanserli lezyonların invazyon derinliğini değerlendirebilmek üzerine yönelmiştir (25). İleri endoskopi cihazları ile GİM ve erken mide kanseri teşhisi konulabilir de, bu cihazların kullanımı için klinik deneyim gerekmektedir.

1. Narrow Band Imaging (Dar bantlı görüntüleme)

Dar bantlı görüntüleme (NBI), hemoglobin tarafından ışığın absorpsiyonunu en üst düzeye çıkarmak ve ışığın mukozal yüzeyin ötesine geçmesini sınırlamak için beyaz ışığın tanımlanmış dalga boylarına filtrelenmesine dayanan endoskopik bir teknolojidir. Daha kısa dalga boyu verildiğinde, mavi ışık kırmızı ışıktan daha az derinlemesine nüfuz eder ve böylece mukozal yüzeydeki ince yapıların boya kullanılmadan görüntülenmesi sağlanır. NBI'da büyütme özelliği kullanıldığında, normal mide mukozası düzenli ve homojen aralıklarla yerleşmiş çukurlar şeklinde görülürken, GİM alanlarında tübülövilöz mukozal patern, düzensiz mukoza ve açık mavi renk gibi özellikler görülür (26).

Pimentel-Nunez ve ark. tarafından yapılan çalışmada, NBI ile endoskopik değerlendirme yapıldığında doğruluk oranı, normal histoloji için %83, intestinal metaplazi için %84 ve displazi için %95 olarak bulunmuştur (27).

2. Blue Light Imaging

Blue laser imaging (BLI) lazer endoskopisi, son yıllarda kulla-

nılan yeni bir endoskopik tekniktir. Bu teknikte ışık kaynağı olarak bir lazer kullanılır. Yalnızca beyaz ışık gözlem işlevine sahip olmakla kalmayıp, aynı zamanda yüksek kontrast modu kullanılarak (BLI modu) dar bant gözlemine de olanak sağlar. Ayrıca büyütme fonksiyonu ile de mukozal mikrovasküler ve mikrotübül yapısının incelenebilmesini sağlar. Böylece lezyonun özellikleri daha iyi değerlendirilmiş olur. Çin'de yapılan bir çalışmada BLI ve geleneksel beyaz ışık endoskopisi ile prekanseröz mide lezyonlarının saptanma oranları karşılaştırılmış, BLI'da %85.1, beyaz ışıkta ise %76.7 olarak bulunmuştur (28).

3. Kromoendoskopi

Kromoendoskopi, metilen mavisi (%0.5) veya indigo karmin (%0.4) gibi boyalar kullanılarak absorbtif ve nonabsorbtif hücrelerin boyayı tutma özelliklerine göre yapılan endoskopi tekniğidir (29). Küçük yüzey düzensizlikleri ve mide mukozasındaki anormalliklerin belirginleşmesi sayesinde erken mide kanseri tanısı ve invazyon derinliği tanımlanabilmektedir (30). Ayrıca bu teknik ile lezyonun boyutu daha doğru şekilde değerlendirilebilmektedir ve özellikle endoskopik diseksiyon tedavisinde lezyonun tam çıkarılabilmesi sağlanabilmektedir (31). Ancak kromoendoskopi ile endoskopik işlemin süresi uzamakta, personelin iş yükü artabilmekte ve hasta toleransı azalabilmektedir.

4. Prob Bazlı Konfokal Laser Endomikroskopisi

Prob kullanılarak yapılan konfokal lazer endomikroskopisi (pCLE), gastrointestinal sistem epitelinin yüksek düzeyde büyütülmesini (1000 kat) ve mide lezyonlarının gerçek zamanlı değerlendirilmesini sağlar (32). pCLE'de işlem öncesinde damar içi floresin (organik florofor) verilir, goblet hücreleri floresin tutmaz ve sitoplazmalarında mûsin içeren veziküller koyu şekilde görülür. Bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması avantajlı olsa da, yüksek maliyeti ve bu yöntemin öğrenilmesinin zor olması dezavantajdır (33).

GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİNİN TAKİBİ

Prekanseröz mide lezyonlarının takibi, mide kanserinin erken evrelerde tanı almasını sağlar. Ancak günümüzde ideal GİM takibi tanımlanamamıştır. Takip açısından görüş birliği olmamasının önemli nedenleri arasında, dünyanın farklı bölgelerinde mide kanseri oranlarının farklı olması, ülkelerdeki etnik kökenin veya kökenlerinin farklı olması yer almaktadır.

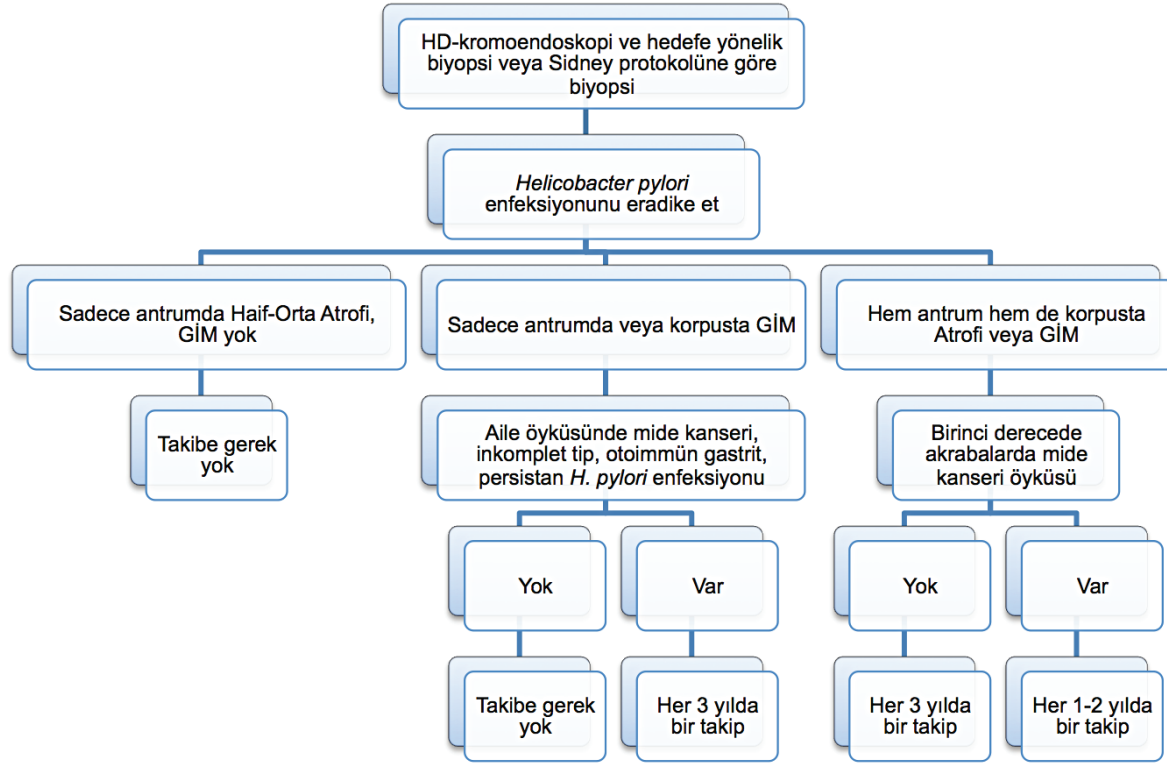
AG'i olan hastalarda mide kanserine ilerleme için yıllık insidans oranı %0.1-%0.25 arasında iken, GİM'si olan hastalarda bu oran %0.25 olarak bulunmuştur (34). İsviçre'de yapılan çalışmada GİM olan hastalarda mide kanseri için 10 yıllık kümülatif insidans %2.4 olarak bulunmuşken, Japonya'da yapılan çalışmada ise 5 yıllık kümülatif risk %5.3-%9.8 gibi yüksek oranda bulunmuştur (35,36).

GİM'nin yaygınlığı da hasta takibi açısından önemlidir. Marques Silva ve ark. tarafından yapılan çalışmada, toplumda fokal GİM prevalansı %25'lerde bulunmuştur (37). Bazı yayınlarda fokal GİM olan hastalarda, olmayanlara göre, mide kanseri riskini arttırdığı belirtilse de bu risk düşüktür ve ESGE kılavuzu sadece antrumda veya sadece korpusta GİM olduğunda ve ek risk faktörü olmadığında (ailede mide kanseri öyküsü, inkomplet GİM, otoimmün gastrit, persistan *H. pylori* enfeksiyonu) hastalara takip önermemektedir (6).

Amerika'da yapılan çalışmada antrum ve korpusta GİM'nin olması, sadece antrumda GİM olmasına göre mide kanseri progresyonu için daha yüksek riskli bulunmuştur (38). Japonya'da yapılan çalışmada ise başlangıçta sadece korpusta veya yaygın GİM olmasının mide kanseri için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (36). İspanya'da prospektif çok merkezli yapılan bir çalışmada, inkomplet tip ve komplet tip GİM tanılı hastalar ortalama 12 yıl takip edilmiş ve inkomplet tip olanlar 2.57 kat daha riskli bulunmuştur (39). Bu nedenle hastaların patoloji sonuçlarında bu bilgiler rapor edildiğinde, prognostik önemi olduğu için önemlidir. Bununla birlikte mide kanserli hastaların gastrektomi spesimenlerinde her zaman inkomplet GİM bulunmamıştır (40).

Çoğu mide kanseri sporadik olarak gelişmesine rağmen, %10'u ailesel geçiş göstermektedir (41). Yapılan bir metaanalizde mide kanseri olan hastaların birinci derece olan akrabalarında artmış *H. pylori* enfeksiyonu, AG ve GİM prevalansı bulunmuştur (42). Ayrıca Amerika'da yapılan bir çalışmada ailesinde mide kanseri öyküsü olan GİM tanılı hastalarda, mide kanserine progresyonda artmış risk bulunmuştur (38). Bu yüzden ailesinde mide kanseri öyküsü olan olgular daha yakından takip edilmelidir.

Mide kanserinin çok görüldüğü Japonya ve Güney Kore gibi ülkelerde, mide kanseri teşhisi için topluma endoskopik tarama yapılmaktadır. Güney Kore'de 2002 yılından itibaren, 40



Şekil 3. ESGE kılavuzuna göre takip algoritması (6)

yaşından sonra erkek ve kadınlara iki yılda bir endoskopik tarama yapılmakta, Japonya'da ise 2016 yılından itibaren buna benzer program ulusal düzeyde uygulanmaktadır (43,44). Ancak bu tarama önerileri, GİM tanısı alan hastaların takibine açık bir atfta bulunmamaktadır. GİM için muhtemel takip sıklığı en azından genel popülasyonun taranması için tavsiye edilen kadar yoğun olmalıdır. Güney Kore'de retrospektif yapılan bir çalışmada şiddetli GİM tanısı alan hastalarda (Sidney Sistemi kullanılarak), yıllık endoskopi taraması yapılanlarda, iki yılda bir endoskopi yapılanlara göre erken mide kanseri tanısı daha çok konulabilmiştir (45). Düşük insidanslı bölgeler olan Avrupa ülkelerinde ise ESGE kılavuzu, yaygın GİM veya AG tanısı alan hastaların tanıdan sonra her 3 yılda bir,

ailede mide kanseri öyküsü varsa her yıl endoskopik tarama yapılmasını önermektedir (Şekil 3) (6).

SONUÇ

Gatrik intestinal metaplazi mide kanseri için premalign bir lezyondur. Prevalansı dünyanın farklı bölgelerinde oldukça değişkendir ve hem *H. pylori* endemisitesi hem de mide kanseri insidansı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Mide kanseri oranları dünya çapında düşerken, kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. GİM, endoskopik biyopsi ile ve ileri endoskopik cihazlar ile kolayca teşhis edilebilmektedir. Bu nedenle GİM'nin endoskopik sürveyansı, mide kanserinin erken tespiti için çok iyi bir fırsattır.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.
3. Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver* 2013;7:41-50.
4. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
5. Erdem L, Akbayır N, Sakız N, et al. Dispepsili hastalarda midenin pre-kanseröz lezyonları ile karşılaşma riski. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4:78-82.

6. Nunes PP, Libanio D, Pinto RM, et al. Management of epithelial precancerous condition and lesions in the stomach (MAPS): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-88.
7. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
8. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:S6-S14.
9. Goh KL, Chan WK, Shiota S, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16:1-9.
10. Erdoğan AF, Turan İ, Gereklioglu Ç, et al. Aile hekimliği polikliniğinde dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Türk Aile Hek Derg* 2008;12:198-202.
11. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014;59:1698-709.
12. Sue S, Shibata W, Maeda S. *Helicobacter pylori*-induced signaling pathways contribute to intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015:737621.
13. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
14. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, et al. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157-66.
15. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
16. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007;56:631-6.
17. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104-11.
18. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1150-8.
19. Cotruta B, Gheorghe C, Iacob R, et al. The orientation of gastric biopsy samples improves the inter observer agreement of the OLGA staging system. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2017;26:351-6.
20. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985;26:1319-26.
21. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-9.
22. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Eleventh Edition. Elsevier 2020;830.
23. Lauwers G, Carneiro F, Graham D, et al. Gastric carcinoma. In: Theise N, ed. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2010:48-58.
24. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52:1111-16.
25. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Souares M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1108-17.
26. Boerju A, Boerju C, Drasovean S, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the evaluation of gastrointestinal lesions. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:110-20.
27. Pimentel-Nunez P, Dinis Riberio M, Soares JB, et al. Multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012;44:236-46.
28. Zhenming Y, Lei S. Diagnostic value of blue laser imaging combined with magnifying endoscopy for precancerous and early gastric cancer lesions. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:549-56.
29. Trivedi PJ, Braden B. Indication, stains and techniques in chromoendoscopy. *Q J Med* 2013;106:117-31.
30. Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:831-8.
31. Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. *J Gastric Cancer* 2014;14:87-104.
32. Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic surveillance of gastrointestinal premalignant lesions: current knowledge and future directions. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:477-83.
33. Templeton A, Hwang JH. Confocal microscopy in the esophagus and stomach. *Clin Endosc* 2013;46:445-9.
34. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.
35. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015;351:h3867.
36. Shichijo S, Hirata Y, Njikura, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2016;84:618-24.
37. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, et al. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:378-87.
38. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, et al. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1420-5.
39. Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:953-8.
40. Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Gispert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J cancer* 2013;133:1023-32.
41. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-e70.
42. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-33.

43. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-87.
44. Hamashima C, Goto R. Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. *Cancer Sci* 2017;108:101-7.
45. Yoon H, Kim N, Lee HS, et al. Effect of endoscopic screening at 1-year intervals on the clinicopathologic characteristics and treatment of gastric cancer in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:928-34.



**JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)**

Hoşgörü, her türlü güçte ve yetenekte kendini gösteren barışın tek sağlayıcısıdır.