

Üst Gastrointestinal Sistemde Premalign Lezyonlarının Endoskopik Takibi

Aliye SOYLU¹, Can DOLAPÇIOĞLU²

Dr. Sadi Konuk, Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi¹, Dr. Lütfi Kırdar, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi², İstanbul

GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistemde kanser gelişiminin altta yatan çeşitli hastalıklar ve lezyonlar ile ilişkili geliştiği kabul edilmiştir. Premalign durumlar olarak adlandırılan bu lezyonların takibi önerilmektedir. Bu premalign lezyonların takibinin başlangıcı ve zaman aralığı protokolleri hakkındaki yayınlar sınırlı olup; eldeki yayınların birçoğu retrospektif ve az sayılı gruplar üzerindedir. Ülkemiz şartlarında flow cytometry, p53 gen expressionu, narrow-band imaging endoscopy, high-resolution chromoendoscopy gibi yöntemleri kullanmak her merkezde mümkün değildir. Bu durumda premalign lezyonların erken tanısında ve tedavisinde endoskopi altın standart yöntemdir. Takibi önerilen üst gastrointestinal premalign lezyonları şunlardır:

A. Özofagiyal premalign lezyonlar: Plummer-Vinson/Paterson-Kelly sendromu, kostik hasar, tylosis, akalazya, Barrett özofagusu (BÖ).

B. Gastrik premalign lezyonlar: Gastrik polipler, Menetrier hastalığı, parsiyel mide rezeksiyonu, pernisiyöz anemi, Falmilyal adenomatöz polipozis

(FAP), kronik atrofik gastrit (KAG) ve intestinal metaplazi (İM), gastrik epitelyal displazi

PLUMMER-VINSON/ PATERSON-KELLY SENDROMU

Uzun süreli demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda, proksimal özofagusta postkrikoid bölgede ve genellikle anterior lokalizasyonda gelişen özofagiyal veb ile karakterize bir sendromdur. Kadınlarda daha sık görülür (1). Bu sendromda nadirde olsa özofagus kanseri gelişebildiğinden prekanseröz lezyon olarak kabul edilir (2). Bazı çalışmalarda vakaların %15'inde skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir. Son yıllarda sıklığı azalmıştır ve bunda beslenme şartlarının düzelmesinin etkili olduğu düşünülmektedir (3). Ayrıca sendrom gluten enteropatisine eşlik edebilir (4). Endoskopik takip protokolü hakkında bilgi yoktur.

KOSTİK HASAR

Kostik madde içenlerde özofagus kanseri gelişme riski, genel popülasyondan 1000 kez daha fazladır

(5, 6). Özofagus kanserli olguların %1-7'sinde kostik madde içme anamnezi vardır. Bu risk, kostik hasarla karşılaşma süresiyle kümülatif olarak artar (7). Kansere gelişme süresi 14-47 yıl (ortalama 40 yıl) olarak bildirilmiştir. Kansere gelişme riski 20 yılda %0.8-5 artar (3, 5). Çoğunlukla kanser, özofagusun orta bölümünde ve skarın şiddetli olduğu bölgelerde gelişir. Eğer kostik madde ile temas ileri yaşta olursa, kanser gelişimi daha kısa sürede olmaktadır (3, 5, 7).

TAKİP ve İZLEM:

1. Kostik hasardan 15-20 yıl sonra endoskopik kontrole başlanmalıdır (5, 8).
2. Endoskopik takip 3 yılda bir yapılır, ancak hastada disfaji gelişirse endoskopik kontrol hemen yapılmalıdır (5).

TYLOSİS

Otosomal dominant geçiş gösteren, avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratozis ile karakterize bir hastalıktır. Familial tylosis özofagus kanseri gelişimi için risk faktörüdür (3, 6). Tylosisli hastalarda özofagus kanseri gelişme prevalansı, 65 yaşın üstünde %90-95 olarak rapor edilmiştir (5, 6). Aile fertlerinde ise %37 kanser gelişimi bildirilmiştir (3). Endoskopik takibe alınan bir ailenin 5 yıllık takibi sonucunda, %14 oranında displazi görüldüğü ve 1 kişide de skuamöz hücreli özofagus kanseri geliştiği saptanmıştır (8). Tylosisli hastalarda özofagus kanserinden 30 yaşında kaybedilen vakalar da bildirilmiştir (5).

TAKİP ve İZLEM

1. Yapılan çalışmalara göre tylosisli hastalarda periyodik endoskopik takip gerekir ve endoskopik kontroller 30 yaşında başlamalıdır (5, 9).
2. Endoskopik kontroller 3 yıldan daha sık olmamalıdır (5).

AKALAZYA

Akalazyalılarda özofagus kanseri riski normale göre 33 kat artmıştır (10). İsveç'te yapılan bir çalışmada,

bu riskin 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (5). Akalazyada skuamöz hücreli kanser gelişme oranı %3 (%1-10) bulunmakla birlikte, gerçek prevalansı bilinmemektedir (3, 11).

Akalazyaya semptomlarının başlangıcından, kanser saptanana kadar geçen süre ortalama 15 yıl olarak kabul edilmektedir. Bir çok çalışmada ortalama kanser tespit yaşı 48-71'dir. Kansere orta ve alt 1/3 özofagusda daha sık gözlenir (8, 10). Akalazyanın cerrahi olarak tedavi edildiği hastalarda kanser riskinin daha düşük olduğu söylenmektedir, fakat bu konuda bilgiler sınırlıdır. Kalsiyum kanal blokleri ve botulinum toksini ile tedavi olan akalazyalı hastalarında kanser riski bilinmemektedir (5). Akalazyalı hastalarda gelişen sekonder özofagus kanserinin prognozu kötüdür (8).

TAKİP ve İZLEM

1. Semptomatik hastalarda kanser 15 yıldan önce nadirdir. Kansere riski için 15 yıldan sonra 2-3 yılda bir endoskopik kontrol önerilir.
2. Sigara ve alkol alışkanlığı olanlarda daha sık endoskopik takip önerilmektedir (12).

BARRETT ÖZOFAGUSU

Distal özofagusda skuamöz epitel yerine kolumnar epitel metaplazisi olmasıdır. Tanısı özofagusda spezialize kolumnar epitelin (İM ile birlikte goblet hücreleri) varlığı ile konur (13). BÖ için riski arttıran faktörler; 50 yaş üstü beyaz erkek ve nokturnal reflü olmasıdır (8).

Endoskopik olarak 3 tipi vardır:

1. **Uzun segment Barrett özofagusu (USBÖ):** Spezialize intestinal epitel varlığının 3 cm'den uzun bir segmentte olması,
2. **Kısa segment Barrett özofagusu (KSBÖ):** Spezialize intestinal epitel varlığının 3 cm'den kısa bir segmentte olması,
3. **Ultra-kısa segment Barrett özofagusu (Mikroskopik Barrett özofagus):** Endoskopik görüntü olmayıp, histolojik olarak İM varlığına denir (14).

Histolojik olarak BÖ tipleri ile İM, displazi ve kanser arasındaki ilişki tablo 1’de özetlenmiştir (15, 16).

USBÖ’da İM prevalansı 4 kat, displazi prevalansı 2 kat artmıştır (15). İM kısa sürede displaziye dönüşebilir; hatta 4-5 yıldan kısa sürede kanser gelişebilir (16).

Barrett özofagusu, GÖRH’nın major komplikasyonu olup, 30-125 kat artmış kanser riski taşır (17). Reflü semptomu ile endoskopi uygulananların %3-5’inde BÖ görülür (15). Endoskopik çalışmalarda yıllık kanser insidansı 1/52-1/175 arasında, kanser gelişme riski de 1/208’dir.

Diğer bir çalışmada kanser gelişme insidansı yıllık %0.2-2.1, malignite gelişme oranı ise %4-46 olarak bildirilmiştir (18).

Endoskopik BÖ tanısı konanlarda %8 oranında kansere rastlanır (18). High grade displazi (HGD) ile kanser varlığı (%32) yüksek korelasyon göstermektedir. Kanser mikroinvaziv ve multipl odaklı olabilir. Bu nedenle jumbo forseps ile multipl biyopsi önerilir (19).

Özofagusdan nasıl biyopsi alınmalıdır, tam tariflenmeye de aşağıda sunulduğu gibi önerilmektedir (20, 21).

1. Özofajiti saptamak için Z-çizgisinin 2-3 cm üstünden,
2. Skuamo-kolumnar bileşkeden,
3. Barrett’ten şüphelenilen mukozadan 2 cm arayla 4 kadrandan,
4. Varsa diğer kuşkulu lezyonlardan,
5. Proksimal gastrik foldlardan alınmalıdır.

5 yıldan uzun süreli ve haftada birkaç kez kronik reflüsü olan seçilmiş hastalarda BÖ için tarama endos-

Tablo 1. BÖ tipleri ile İM, displazi ve kanser arasındaki ilişki

	İM	Displazi	Kanser
KSBÖ	%25-50	%8	?
USBÖ	%80	%31	%10

kopisi yapılmalıdır. Eğer taramanın sonucu negatif ise daha ileri takip gerekli değildir. Son zamanlarda takip maliyetinin yüksek olmasından dolayı, displazi saptanmayanlarda 5 yılda bir endoskopi önerilmektedir. Ancak 2-3 yılda bir takibi önerenler de vardır (16).

Endoskopik takipte displazi ve/veya BÖ için standartlaşmış protokol yoktur. Aynı zamanda takibin gerekliliği de hala belirsizdir. Ayrıca BÖ’nda kanser insidansının tahmin edildiği kadar yüksek olmadığı da bugün için kabul edilmektedir (16, 21-23).

Sonuçta uygun takip ve tedavi yaklaşımı endoskopik ve histolojik bulgulara bağlıdır.

TAKİP ve İZLEM

1. BÖ için endoskopik tarama, uzun süredir GÖRH’ı olan seçilmiş vakalarda yapılabilir. Endoskopik sonuç negatif ise daha ileri takip önerilmez.

2. Displazi ve inflamasyonu histolojik olarak ayırmak güçtür. Arada vakalarda ikinci patoloğ konsültasyonu istenmelidir. Eğer displazinin derecesi orta derece ise, değişiklik inflamasyona bağlı olabilir ve 4-8 haftalık agresiv PPI tedavisi sonrası biyopsi tekrarlanmalıdır.

3. Displazi saptanmayan hastaların takibi tartışmalıdır. 1 yıl içinde ardışık 2 muayenede displazi saptanmayan hastalara, 3 yılda bir endoskopik takip yapılmalıdır (8).

4. Low grade displazi (LGD)’li vakalarda yaklaşım tartışmalıdır. Displazi tespitinden sonra, kontrol deneyimli kişilerce 6. ve 12.ayda bir yapılmalı, ardışık iki kontrol de displazi saptanmazsa standart takibe geçilmelidir (6,16,24). Oysa LGD saptanırsa, displazi olduğu sürece yıllık takip yapılmalıdır (8).

5. HGD saptanırsa, deneyimli ikinci bir gastrointestinal patoloğ tarafından ayrıca konfirme edilmelidir (8). HGD’de kanser insidansı yüksek olduğu için, cerrahi tedavi önerilir. USBÖ’lu, yaşlı, cerrahi riski yüksek hastalarda, 3’er aylık endoskopik takip ve mukozektomi, Laser:ND-YAG, fotodinamik ve bipolar elektrokoagülasyon gibi endoskopik tedaviler uygulanabilir (16, 24). Endoskopik takibinde jumbo forseps ile 1cm’lik aralarla biyopsi alınmalıdır (8).

GASTRİK POLİPLER

Gastrik polipler genellikle asemptomik olup baryumlu mide-duodenum grafisinde veya diğer bir neden ile yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tesadüfen saptanırlar. Genel popülasyonda %1'den az görülürler (25). Gastrik poliplerin %70-90'ı hiperplastik veya fundik gland polipleri, %10-20'si ise adenomatöz poliplerdir (5, 8, 25, 26). Midede en sık antrumda (%58.8) lokalize olurlar (27). Üst gastrointestinal sistem polipleri senkronik veya metakronik kolon polipleriyle birlikte olabilir (5).

Gastrointestinal kanalın diğer bölümlerinde olduğu gibi, gastrik adenomatöz polipler de malignite riski taşırlar ve prekanseröz lezyonlardır. Gastrik adenomların, biyopsi ile izleminde displazi geliştiği ve bunların takip eden 4 yıl içinde yaklaşık %11'inde in situ kansere ilerleme bildirilmiştir (25). Eksizyon sonrası adenomatöz poliplerin rekürrens oranı %16'dır (5).

Adenomatöz poliplerde malignite gelişim riski özellikle polipin büyüklüğü ile ilişkilidir. Eğer polip 2 cm'den büyük ise in situ kanser riski %60'ların üzerine çıkmaktadır (26). Endoskopik görünüm ile polip histolojisi arasında ilişki her zaman saptanmaz. Bazı gastrik polipler hem hiperplastik ve hem de adenomatöz komponent içerebilir. Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerinde histoloji tam olarak anlaşılabilir. Sağlam gastrik mukoza ile gastrik adenomatöz polip arasındaki yer alan mukoza bölümünde, bazı çalışmalarda gösterildiği gibi, yüksek kanser gelişme riski mevcuttur ve bu risk de yaş ile artmaktadır (5). Son zamanlarda yapılan randomize olmayan bir çalışmada, *Helicobacter pylori* (HP) eradikasyonu ile gastrik adenomun, gastrik kansere progresyonunun engellenebileceği gösterilmiştir (25).

TAKİP ve İZLEM

1. Gastrik polipler obstrüksiyon ve kanamaya neden olabilir; endoskopik olarak çıkarılmalıdır (5, 8, 26).
2. Radyolojik olarak tespit edilen herhangi büyüklükteki polip, endoskopik olarak değerlendirilip total

olarak çıkarılmalı, mümkün değilse çok sayıda biyopsi alınmalıdır (5, 8, 26).

3. Adenomatöz olmayan gastrik poliplerin takibi gerekmez (8, 26).
4. Çok sayıda gastrik polip varlığında, en büyük polipten biyopsi alınmalı veya eksize edilmelidir. Diğer poliplerden de alınabildiği kadar çok biyopsi alınmalı ve takip histolojiye göre planlanmalıdır (5, 26). Yeterli örnekleme veya eksizyon yapıldığında displazi saptanmayan gastrik polipin takibine gerek yoktur. Eğer eksizyonel biyopsi sonucu HGD veya erken gastrik kanser saptanmış ise izlem hastaya göre yapılır (8).
5. Polipin çapı <2 cm ise; biyopsi alınmalı veya eksizyon yapılmalıdır. Polip adenomatöz değilse ileri girişim ve takip gerekmez. Adenomatöz ise polipektomi uygulanmalıdır (5).
6. Polip >2 cm ise; endoskopik polipektomi veya cerrahi eksizyon ile polip çıkarılmalıdır (5, 26).
7. Adenomatöz polipin çıkarılmasından 1 yıl sonra yapılan endoskopi ile nüks kontrolü ve daha önce gözden kaçan poliplerin olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer ilk kontrol negatif ise, daha sonraki endoskopi 3 ila 5 yıldan önce yapılmamalıdır (5).

MENETRIER HASTALIĞI (HIPERPLASTİK GASTROPATI)

Karakteristik özellikleri

1. Fundus ve korpusun büyük kurvatura tarafında dev mukozal pililer,
2. Azalmış asit sekresyonu, artmış mukus sekresyonu,
3. Hipoalbuminemi,
4. Histolojik olarak fovealar hiperplazi, glandlarda atrofi, mukoza kalınlığında artma.

Klinik bulgular dispeptik semptomlar, kilo kaybı, karın ağrısı ve hipoalbuminemik ödemdir (28, 29). Ayrıca son yayınlarda HP ve CMV enfeksiyonları ile birlikte görülebildiği ve enfeksiyonun tedavisinden sonra vakaların tamamen iyileştiği de bazı yayınlar-

da bildirilmiştir (29-31). Hastalık nadir bir sendrom olup, mide kanserinin eşlik ettiği birkaç vaka saptanmıştır. Bu nedenle midenin premalign hastalıklarından biri olarak kabul edilir (25).

Bir protokol olmamakla birlikte endoskopik takip tavsiye edilmektedir (25).

PARSİYEL MİDE REZEKSİYONU

Otopsi ve retrospektif çalışmalarda, nedeni ne olursa olsun (selim, malign) rezeksiyonlu mide veya duodenum ameliyatlarından sonra, anastomoz hattında mide kanseri gelişim riskinin olduğu gösterilmiştir (5, 32). Bazı serilerde sıklık %2-8.7 olarak bildirilmiştir (5). Kanser riski operasyondan 20 yıl sonra başlar ve risk 50 yaşından önce ameliyat olanlarda daha fazladır (11, 25). Bu hastalarda operasyondan 10-20 yıl sonra akciğer kanseri gibi mide dışı kanser gelişme riskinin arttığı yönünde bilgiler vardır (11, 33).

Parsiyel mide rezeksiyonu sonrası kanser, tipik olarak 50 yaş üzeri erkeklerde sık görülür ve Billroth II anastomozlularda Billroth I'e göre risk 4 kat artmıştır (25). Selim mide lezyonuna bağlı operasyon geçirenlerin endoskopik takibinde %4-6 oranında kanser saptanmıştır (5, 33). Ancak, bazı çalışmalarda bu riskin artmadığı da bildirilmiştir (8). Bu hastalarda rutin endoskopik takip yapılmasını destekleyen veriler yetersizdir (5, 33). Hastaların endoskopik takibi yapıldığında, anastomoz hattından yapılan biyopsi örneklemelerinde displaziden karsinomaya kadar değişen spektrumda histopatolojiye rastlanmıştır (5, 34).

Peptik ülser hastalığı nedeniyle opere olanlarda ise HP enfeksiyonu, kronik gastritis ve/veya intestinal metaplazi varlığını ortaya koymak için endoskopi yapılmalı ve HP enfeksiyonu saptandığında eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (8).

TAKİP ve İZLEM

1. Parsiyel mide rezeksiyonundan 10-15 yıl sonra endoskopik biyopsili takip başlamalıdır (11).

2. Peptik ülser nedeniyle opere olanlarda, HP enfeksiyonu, kronik gastritis ve/veya intestinal metaplazi varlığını ortaya koymak için endoskopi yapılmalıdır (8).

3. Operasyondan 20 yıl sonra anastomoz hattından alınan biyopside displazi yok ise; takip yapılmayabilir veya yapılacak ise de endoskopi 5-7 yılda bir olmalıdır (11, 32, 33).

PERNİSİYÖZ ANEMİ

Pernisiyöz anemi atrofik gastritle birlikte veya tek başına olabilir (32, 35). Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri sıklığı %2-10 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) daha sık gözlenir (8, 36).

Sjblom ve arkadaşları pernisiyöz anemili 71 hastayı yedi yıl süre ile izlemiş ve %4 oranında mide karsinoid tümör, %3 oranında mide adenokarsinomu saptamışlardır (35). Geniş vaka sayılı çalışmalar pernisiyöz aneminin, mide kanseri için risk faktörü olduğunu, bu nedenle endoskopik takip yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (5, 33). Takip programı hakkında veriler yetersiz olup; rutin takip protokolü yoktur (5, 8, 35).

TAKİP ve İZLEM

1. Pernisiyöz anemi özellikle genç yaşta tespit edilmiş ise, multifokal biyopsi ile takip önerilmektedir. Teşhis edildikten 3 yıl sonra endoskopik kontrollere başlanabilir (35, 37).

2. Makroskopik endoskopik lezyon olmasa bile multipl biyopsi alınmalıdır. Endoskopik kontroller 3 ile 5 yıl arasında yapılmalıdır (37).

3. Karsinoid tümörlerin takibi tartışmalıdır ve hastaya göre yaklaşılmalıdır (8).

FAMİLYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS

FAP'lı hastalarda % 33-100 oranında duodenal ve gastrik polipler saptanmaktadır. Ayrıca distal duodenum veya jejunumda da adenomatöz polipler olabilir (5, 38-40) ve gastrik polipleri sıklıkla fundik gland polipleridir (5, 41). Gastrik adenoma insidansı ise FAP'lılarda %2-6'dır. FAP'lılarda mide kanseri insidansı genel popülasyona göre hafif artmasına karşın, duodenal ve periampuller kanser insidansı belirgin düzeyde fazladır (38, 42). FAP'lılarda duodenal po-

lipler adenomatöz poliptir ve özellikle ampullada veya periampuller bölgede gelişirler. Duodenal adenom prevalansı %25-92 olup adenomanın kansere, özellikle de periampuller kansere dönüşümü %5-10 oranındadır. Duodenal kanser gelişme riski normal popülasyona göre 330, ampüller kanser riski ise 120 kat artmıştır. Gardner sendromunda duodenal neoplazm riski daha da yüksek görünmektedir (40, 43).

HP'nin atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye neden olduğu, dolayısıyla mide kanseri için predispozan olduğu bilinmektedir. FAP'da da, gastrik adenom gelişmesine, HP'ye bağlı atrofik gastritin katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. FAP'da özellikle İM ve gastrik atrofi varsa, HP eradikasyonu önerilmektedir, ancak bu konuda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır (34, 38, 41).

TAKİP ve İZLEM

1. İlk endoskopik kontrol tartışmalı olmakla beraber, 3. dekatın başlarında veya kolektomi düşünüldüğünde yapılmalıdır. Gastroskopide polip görülmez ise; 5 yılda bir takip yeterlidir.
2. Papilla endoskopik olarak normal görülse dahi; multipl biyopsi alınmalıdır. Eğer adenomatöz değişiklik yok ise, kontrol 3-5 yıl içinde yapılmalıdır (5, 40, 43).
3. Ampuller adenom var ise, 2cm'den küçüklerde endoskopik papillektomi tercih edilebilir. Ampuller adenom 2cm'den büyük ise cerrahi olarak çıkarılmalıdır (40, 43, 44).
4. ERCP ve enteroskopik tetkikin takipte rolü tartışmalıdır (5).
5. Periampuller polip olmayıp, multipl diminutiv (<5 mm) duodenal polip var ise, takip biyopsi almaksızın 2-3 yılda bir polip büyüklüğü artıncaya veya periampüller değişiklik tespit edilinceye kadar yapılır. Eğer, duodenal polipler >0.5-1 cm ise endoskopik olarak çıkarılmalı ve takip histolojik verilere göre yapılmalıdır. Histopatolojide villöz adenom veya HGD saptanırsa 2-3 ayda bir kontrollere devam edilebilir veya polipler yaygınca cerrahi olarak çıkarılabilir (43).

6. Periampüller bölgede HGD'de yaklaşım tartışmalıdır ve hastaya göre yapılmalıdır. LGD saptanırsa, 6 ve 12. ayda kontrolü yapılmalı; displazi tespit edilmez ise standart program önerilir (5, 43).

KRONİK ATROFİK GASTRİT ve İNTESTİNAL METAPLAZİ

Gastritleri aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür.

1. Atrofik olmayan gastrit: A. Pangastrit (asemptomatik); B. Antral predominant gastrit (duodenal ülser); ikisinde HP ile ilişkilidir.

2. Atrofik Gastrit: A. Multifokal atrofik gastrit (MAG) (gastrik ülser, distal gastrik kanser); HP ile ilişkilidir. B. Korpus predominant gastrit (otoimmün diğer hastalıklar, pernisiyöz anemi, gastrik kanser) (32, 34).

İM: Normal mide epitelinin ince barsak veya kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesidir. İM çoğunlukla antrumda görülür ve sıklıkla KAG ile birliktedir. Endoskopik olarak normal mukozaya göre hiperemik, düzensiz alanlar şeklinde görülür ve gastritin endoskopik görünümünden ayırmak güçtür. Metaplazik mide mukozası ince barsak epitelinin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine sahiptir (32, 34, 45). İnce barsak epitelinin tüm özelliklerini içeren komple Tip I İM denir. İnkomple İM'de emici hücreler ya çok azdır, ya da hiç yoktur, genellikle paneth hücrelerinden yoksundur. İnkomple Tip **2A İM:** Ara hücreler goblet hücreleri ve nötral musin ve/veya asid siyalomusun salgılayan hücreler vardır. İnkomple Tip 2B İM; daha fazla asid sulfomusun salgılayan hücrelerden oluşuyorsa, buna aynı zamanda Tip 3'de denir. En seyrek görülen tiptir, fakat kanser ile ilişkilidir (25, 32, 34, 45, 46). Komple İM ve inkomple tip 2B İM arasındaki farklar tablo 2'de gösterilmiştir.

Kronik HP enfeksiyonu diffüz ve intestinal tip gastrik kanser için risk faktörüdür. İntestinal tip gastrik kanser riski; gastrik atrofi, İM ve korpus predominant atrofik gastrit ile ilişkili bulunmuştur (32, 47-49). Whiting ve arkadaşları gastrik atrofi ve İM'li hastaların 10 yıllık takibinde %8.4 oranında gastrik

kanser rapor etmiştir. Atrofik gastrit ve İM'nin malignansi riski %11'dir (50).

MAG, displazi ve gastrik kanser için risk faktörüdür. KAG'de intestinal tip gastrik kanser gelişme riski 6 kat artmıştır (32). Gastrik biyopsisi normal olanların 5 yıllık takibinde, yılda %7.5'i KAG'e, KAG'lilerin %6.7'si İM'ye, İM'lilerin %3.2'si displaziye ilerlemiştir (51). İncusura angularisden alınan biyopsi örneklerinde glandular atrofi %53.3, İM %51.4; sırasıyla antral biyopside %40.3 ve %39.9; korpus biyopsisinde %14.1 ve %13.6 bulunmuştur (49). Gastrik kanserli hastalarda İM prevalansı küçük kurvaturada daha fazladır. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda küçük kurvaturadan haritalama ('mapping') yöntemiyle alınan biyopsiler kanser riskini değerlendirmede faydalı bilgiler verir. Günümüzde class I kanserojen kabul edilen HP'nin bu tip hastalarda eradikasyonu önerilir (8, 50).

HP gastritinin KAG'e progresyonu yılda %1-2'dir. Anti-CagA ve anti-VacA'nın beraber olması da KAG riskini artırır (47,50,52). Correa ve arkadaşları atrofi ve İM'nin HP eradikasyonundan 6 yıl sonra gerilediğini bildirmiştir (32). Sonraki birçok çalışma da bunu doğrulamıştır (53).

Pernisiyöz anemi ve KAG enterochromoffin-like hücrelerden gelişen nöroendokrin tümörler için risk faktörüdür (47). Tip2 ve Tip3 İM, intestinal tip kanserlilerde %80 görülürken, diffüz tip kanserlilerde ise genel popülasyonla aynı sıklıktadır. Tip 3 İM'li-

lerin 5 yıllık takibinde, erken gastrik kanser gelişimi %42 olarak bildirilmiştir (25). Takip için multipl biyopsi alınmalıdır. Düşük sensitivite ve yüksek maliyet, tarama yapmaya engel oluşturabilecek nedenlerdir (25, 32).

TAKIP ve İZLEM

1. Güncellenmiş Sydney sistemine göre MAG'de displazi ve gastrik kanser araştırmak için en az 5 adet biyopsi alınmalıdır (32, 52).

Bu biyopsilerin 2'si preplorik antrumda pilora 2-β cm uzaklıktan; 2'si kardiyanın 8 cm distalindeki korpus mukozasından (biri küçük kurvaturadan, diğeri büyük kurvaturadan), 1'i ise incusura angularisden alınmalıdır (32, 33, 47).

2. Yüksek riskli (aile anamnezi pozitif, ırk, endemik bölge orjinli) grupta MAG varlığı araştırılmalıdır. MAG var ise; 3 yılda bir endoskopik takip yapılır (32).

3. İnkomples Tip 3 İM'de, aile anamnezi varsa HP eradike edilmelidir (32). HP eradikasyonunun pre-malign gastrik lezyonların progresyonunu engellediği gösterilmiştir (54).

4. Korpus predominant atrofik gastritte (pernisiyöz anemi olsun ya da olmasın) adenom ve karsinoid kanser açısından endoskopi yapılır. Eğer lezyon yok ve 1.derece yakınında da kanser yoksa daha ileri takip gerekmez. Adenom çıkarılan, aile hikayesi pozitif olanlarda ve Tip 3 İM'lilere 6 aylık veya yıllık takip ve mümkünse "magnification chromoendoscopy" önerilir (32, 55).

Tablo 2. Komplet İM ve inkomples tip 2B İM arasındaki farklar (25, 32, 34, 45)

	Tip 1 (komplet)	Tip 2B (Tip3) (inkomples)
Absortif Hücre ler	çok	yok
Paneth H	var	seyrek
Goblet H	az	çok
Foveolar H	seyrek	çok
Salgı Tipi		
Siyalomüsin	+	+
Sulfomüsin	-	+
Kanser ilişkisi	yok	var
Yapı	ince barsak	Kolonik

GASTRİK EPİTELYAL DİSPLAZİ

Displazi, epitelyal hücrelerin noninvaziv, neoplastik değişikliğidir. Displazi metaplazik veya metaplazi bulunmayan mukozadan gelişebilir. Endoskopik olarak mukoza çöküklüğü, ülser, polipoid veya düz renk değişikliği şeklinde görülebilir (32, 45, 46). Displazi genelde antrumda küçük kurvatura boyunca sıklıkla, fakat midenin herhangi bir yerinde de olabilir (45).

Prospektif çalışmalar göstermiştir ki; LGD yaklaşık %60 vakada tedavi ile düzelmiş, %10-20 vakada

HGD'ye ilerlemiştir. Birçok seride de %5.5-13 kansere gidiş görülmüş ve %20-30'u da aynen kalmıştır. Orta dereceli displazili hastaların %20-40'ı HGD'ye ilerlemiştir. HGD sıklıkla kanser ile birlikte görülmektedir ve HGD'lilerin %75-100'ü takip eden 2 yıl içinde kansere ilerlemiştir (25).

TAKİP ve İZLEM

1. LGD endoskopik lezyon ile birlikte değilse, uzun aralıklarla takibi yeterlidir. Yılda 1 kez kontrol tavsiye edenler olduğu gibi, takibe gerek olmadığını belirtenlerde vardır.

KAYNAKLAR

1. John D Long and Roy C Orlando. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the esophagus. Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002; 31, 551-60.
2. Gregory G. Ginsberg and David E. Fleischer. Esophageal Tumors Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company, 2002; 35; 647-71.
3. Tytgat GNJ. Benign and Malignant Tumors of The Esophagus. Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed. Philadelphia, Saunders Company, 2000; 40; 501-20.
4. Dickey W, Mc Connell B. Celiac disease presenting as the Pater-son- Brown Kelly (Plummer-Vinson) Syndrome. Am J Gastroen-terol 1999; 94(2): 527-9.
5. No authors listed. The role of endoscopy in the surveillance of pre-malignant conditions of the upper gastrointestinal tract. American Society for Gastrointestinal Endoscopy 1998; 48: 663-8.
6. Elton E. Esophageal Cancer. Disease-A- Month. 2005 Dec; 51 (12): 664-84.
7. Peter M.Loeb and Michael J. Nunez. Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002; 22; 399- 407.
8. Hirota WK. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveil-lance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastroin-testinal Endoscopy 2006; 63: 570-80.
9. Messmann H. Squamous cell cancer of the oesophagus. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001; 15(2): 249-65.
10. Joseph R. Murphy, Lawrence F. Johnson. Esophageal motility and miscellaneous disorders. Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Phila-delphia, Saunders Company, 2000; 39; 487-91.
11. John I. Allen. Endoscopy in the postoperatife upper gastrointes-tinal tract. Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 52; 752-82.
12. Clouse RE, Diamant NE. Esophageal Motor and Sensory function and Motor Disorders of The Esophagus. Gastrointestinal and Liver Disease. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002; 32; 561-98.
13. Spechler SJ. Screening and surveillance for complications related to gastroesophageal reflux disease. American J of Medicine 2001 Dec 3; 111 Suppl: 8A; 130-6.
14. Guelrud M, et al. Endoscopic classification of Barrett's esophagus. Gastrointestinal Endoscopy. 2004 Jan; 59(1): 58-65.
15. Barr H, Protagonist: Endoscopic surveillance of patients with Bar-rett's oesophagus. Gut 2002; 51(3): 313-4.
16. Katzka DA. Barrett's esophagus: surveillance and treatment. Gast-roenterology Clinics of North America 2002; 31(2): 481-97.
17. Orlando RC. Reflux Esophagitis.In: Yamada A, Owyang P, Sil-verstein JB. Textbook of Gastroenterology , Lippincott Company 2000;1: 1235-63
18. Spechler SC. The columnar-lined esophagus: History, terminology and clinical issues. Gastroenterology clinics 1997; 26 (3).
19. Fennerty MB. Endoscopic diagnosis and surveillance of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2003; 13(2): 257-67.
20. Boyce HW. Barrett esophagus: endoscopic findings and what to biopsy. J Clin Gastroenterol. 2003; 36(5 Suppl): 6-18.
21. Johnson MC. The esophagus. Primary Care; Clinics in Office practice 2001; 28(3): 459-85.
22. Mashimo H, Wag MS, Goyal RK. Surveillance and screening for Barrett esophagus and adenocarcinoma. J Clin. Gastroenterol 2005; 39(4 Suppl 2): 33-41.
23. Massimo C. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. Am J Gastroenterol 2003; 98(9): 1931-9.
24. Inadomi JM. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analiysis. Ann Intern Med 2003;138(3): 176-86.
25. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In. "Gastrointestinal and Liver Disease" Eds. Feldman: Sleisenger&Fordtran's.Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002;44; 829-55.
26. Raphael S.K. Chung. Benign and Malignant Tumors of The Stomach. Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol: 1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 48; 671-702.
27. Yoon WJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps

- biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol* 2006;12: 4029-32.
28. Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Medical Clinics of North America* 2002 Nov; 86(6): 1165-216.
 29. Madsen LG, Taskiran M, Bytzer P. Menetrier's disease. Another *Helicobacter pylori* associated diseases. *Ugeskr Laeger*. 2000; 162(32): 4250-3.
 30. Hamlin M, Shepherd K, Kennedy M. Resolution of Menetrier's disease after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *NZ Med J* 2001; 24;114(1138): 382-3.
 31. Chang KW, Lin SJ, Hsueh C, Kong MS. Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection in a child. *Acta Pediatr Taiwan* 2000; 41(6): 339-40.
 32. Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North America* 2002 Jun; 31(2): 499-516.
 33. Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and treatment options. *American Family Physician*. 2004 Mar; 69(5): 1133-40.
 34. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin. Gastroenterol* 2003; 36(5 suppl): 29-36; discussion: 61-2.
 35. Wilfred M. Weinstein. Gastritis and gastropathy. *Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company* , 2000;47: 642-70.
 36. Lewey SM, et al. Endoscopic cancer screening and surveillance. *GI/ Liver Secrets second edition* 2001; 479-86.
 37. Andres E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal* 2004 Aug 3; 171(3): 251-9.
 38. Leggett B. FAP: another indication to treat *H.pylori*. *Gut* 2002; 51(4): 63-5.
 39. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2): 385-98.
 40. Correa MC. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58(6): 885-94.
 41. Nakamura S, T Matsumoto, Y Kobori, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*; 2002 51(4): 485-89.
 42. Schuman BM. Diseases of the duodenum. *Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company*, 2000; 34; 701-27.
 43. Boardman LA. Heritable colorectal cancer syndromes: Recognition and preventive management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Dec; 31(4): 1107-31.
 44. Ouaisi M. Long-term outcome after ampullectomy for ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12): 2192-6.
 45. Haber MM. Histologic precursors of gastrointestinal tract malignancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002 Jun; 31(2): 395-419.
 46. Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November. *Gastrointestinal Endoscopy*. Dec: 2003; 58: 65.
 47. Marshall BJ. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Medical Clinics of North America* 2005 Mar; 89(2): 313-44.
 48. Moreto M. Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2003; 35(1): 36-42.
 49. Zhang C, et al. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. Feb 14, 2005; 11(6): 791-6.
 50. Gologan A. Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clinics in Laboratory Medicine* 2005(1); 197-222.
 51. Correa P, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Research* 1990; 50(1): 4737-40.
 52. The Europepygast Study Group. Risk factors for atrophic chronic gastritis in a European population: results of the Europepygast study. *Gut* 2002; 50(6): 779-85.
 53. Lu B, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11(41): 6518-20.
 54. Leung WK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004 Sep; 53(9): 1244-9.
 55. Dinis-Ribeiro M, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clinical Pathology* 2004 Feb; 57(2): 177-82.
 56. Testino G. Gastric preneoplastic changes. *Recenti Prog Med* 2004 May; 95(5): 239-44.
 57. Rugge M, et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Hum Pathol* 1991 Oct; 22(10): 1002-8.