

Prekanseröz mide lezyonları

Dr. M. Hadi YAŞA

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Aydın



Dr. M Hadi YAŞA

Mide kanseri (Mide ca) etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir (1-4). Epidemiyoloji ve patoloji çalışmaları sonucunda mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin; kronik gastritis, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma şeklinde olduğu kabul edilmektedir (1, 3- 6) (Tablo-1).

Otopsi ve operasyon sırasında alınan örneklerde yapılan çalışmalarda mide kanserlerinin sıkılıkla prekanseröz lezyonlardan geliştiği gösterilmiştir (1, 4) (Tablo-2).

Kronik atrofik gastritis, intestinal metaplazi,

epitelial displazi ve gastrik polipler gastrik kanserlere ve özellikle de intestinal tip gastrik kanserlere neden olan en önemli patolojilerdir (1, 7).

Öte yandan kardia ve distal özefagus adenokarsinomlarının ise Barrett özefagus ile ilişkisi vardır. Yapılan çalışmalarla bu kanserlerin sıklığı ile Barrett özefagus insidansı arasında da kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (8).

Mide kanserleri prognostik açıdan kötü özelliğe sahip kanserlerdir. Ancak erken, tedavi edilebilir dönemde, yani mukoza içinde yakalandıklarında прогнозlarında ileri dönem kanserlere göre belirgin farklılık saptanmıştır (9).

Mukozada prekanseröz lezyonların görülecek bu hastaların uzun süreli ve sık aralıklarla takip edilmesi ile mide kanseri gelişiminin erkenden tespit edilmesi, erken tedavi imkanı sağlamaktaadır (4, 9).

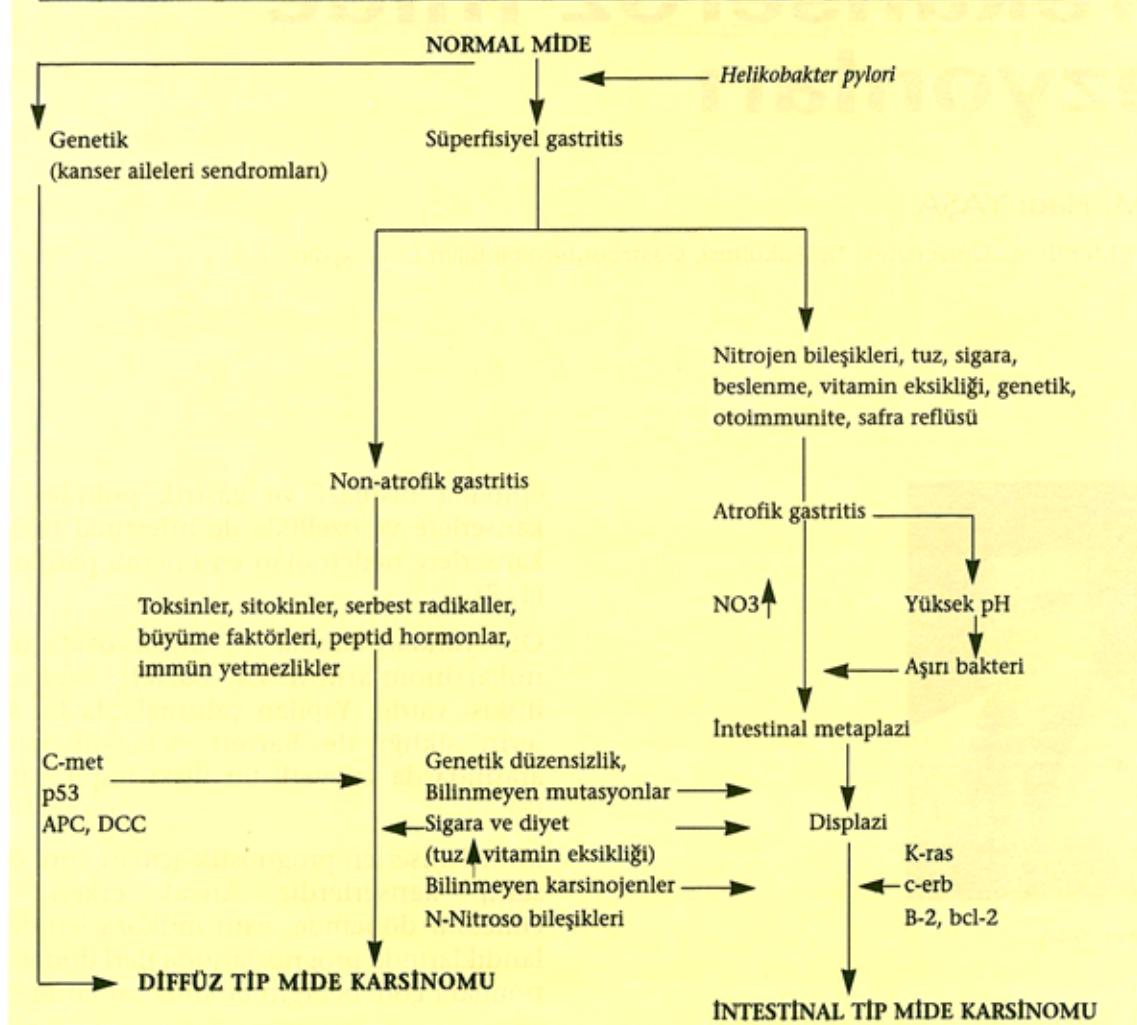
1. Kronik Atrofik Gastritis:

Kronik atrofik gastritis (KAG) genellikle distal mide bölgelerinden multifokal olarak başlar. Azalmış gastrik asit sekresyonu sonucu, fokal atrofik odaklar birleşerek metaplazi, displazi ve sonunda gastrik karsinomaya dönüşebilirler (4, 10).

Deney hayvanlarında aşırı tuzun atrofi

Prekanseröz mide lezyonları büyük oranda
distal yerleşimli mide kanserleri ile ilişkilidir

Tablo1. Mide kanserinin gelişim şeması ve bazı faktörlerin etkisi (1, 3-6)



oluşturduğu gösterilmiştir (11). KAG'te asit salgısı azalmakta, mide pH'sı yükselmektedir. Midede pH yükselmesi sonucu anaerob bakteriler artmaktadır, bu bakteriler de mutajen ve kanserojen olan N-nitroso bileşiklerinin oluşumuna yol açmaktadır. Böylece karsinoma riski de artmaktadır Doğal antioksidanlar ise N-nitroso bileşiklerinin oluşumunu inhibe etmektedirler (1, 4, 12).

Yapılan pek çok çalışmada mide kanseri prevalansının en yüksek olduğu ülkelerde KAG

ve intestinal metaplaszi prevalansının da aynı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir (1, 13, 14). KAG ve intestinal metaplaszi (IM), mide kanserinin endemik olarak bulunduğu ülkelerde, yüksek bir prevalansla bulunan çevresel risk faktörleriyle de ilişkilidir. KAG ve IM'nin endemik intestinal tip mide kanserlerinin patogenezinde önemli bir ara basamak olduğu kabul edilmektedir (1, 13, 14). KAG ve IM nedeniyle sıkılıkla midede koloniler oluşturan anareob bakteriler nitrit ve nitratları dahi

Aşırı tuz mide mukozasında Atrofi oluşturmaktadır.

Tablo 2. Mide kanserinin gelişebildiği premalign lezyonlar:

Kronik atrofik gastritis
Pernisyöz anemi
Intestinal metaplazi
Gastrik epitelial displazi
Benign hastalıklarda yapılan parsiyel gastrektomiler
Menetrier's hastalığı
Gastrik polipler
Barrett's özefagus
Gastrik ülserler

potansiyel kanserojenik ajanlar olan N-nitroso türevlerine dönüştürerek karsinoma oluşumuna katkıda bulunmaktadır (15, 16). Bununla beraber atrofik gastritis ve aklorhidrinin tek başlarına mide kanserine neden olamayacağı ve KAG ve IM'nin mide kanseri gelişmeyen sağlıklı bireylerde de bulunabilecekleri bilinmektedir (1).

Retrospektif olarak gastrik karsinomlu hastaların ameliyat materyallerinde yapılan incelemelerde, intestinal tip mide kanserlerinde yüksek oranda KAG tespit edilmiştir (17, 18). Bununla beraber 60 yaşın üzerindeki bireylerin endoskopik biyopsilerinde gastrik karsinoma olmaksızın da % 40 oranında kronik atrofik gastritis görülebilmektedir (19, 20).

Pernisyöz anemi immun mekanizmayla gelişen spesifik bir atrofik gastrit türüdür. Pernisyöz aneminin yaygın olarak bulunduğu ülkelerde gastrik adenokarsinoma prevalansı % 3 kadardır (21). Bütün mide kanserlerinin %

Kronik atrofik gastritis durumunda mide asidi sekresyonu azalmakta, böylece anaerob bakterilerin etkisiyle karsinojenik ajanlar olan N-nitrose bileşikleri oluşmaktadır.

2'sinin pernisyöz anemi ile ilişkili olduğu tahrmin edilmektedir. Bununla beraber pernisyöz aneminin mide kanseri riskini arttırdığı kesin değildir (4). Bu hastalarda gastrik karsinoid tümörler de daha sık görülür. Bunlarda asit supresyonu, hipergastrinemi ve nöroendokrin hiperplazinin malign tabloya neden olduğu bildirilmektedir (22, 23). Pernisyöz anemi, mide kanseri gelişimini 2-3 kat artırmaktadır (22, 24).

2. İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazi (IM) normal mide epitelinin ince barsak veya kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesi anlamına gelir (25, 26). Metaplazi çoğunlukla antrumda görülür. IM alanları seyrek odaklar halinde olduğu gibi, geniş alanlara da yayılabilir (27). IM mukoza hücresinin boyun bölgesinden başlar ve yayılır. Tam olarak geliştiğinde, mide mukozası ince barsak mukozası görünümünü alır. IM sıklıkla kronik atrofik gastritisle birliktedir (28). Demirtürk ve arkadaşları IM'yi % 89.4 kronik atrofik gastritis zemininde tespit etmişlerdir (29).

IM görülen alanda mide mukozası ince barsak epitelinin hem morfolojik, hem de biyokimyasal özelliklerine sahip olur. IM gelişmiş mide sekretuar bir organ olmaktan çıķıp gastrik lümenden lipit gibi bazı maddelerin absorpsyonunu yapabilen intestinal bir alana dönüşmüştür. Bu olayın kronik gastritis, kronik atrofik gastritis histolojik değişim zinciri sonucundaoluştugu belirtilmektedir (5, 27, 30).

Helikobakter pylori (Hp) infeksiyonunun, atrofi ve metaplazi ile sonuçlanan kronik gastritisin önemli bir nedeni olduğu bildirilmektedir (5, 27).

IM, endoskopik olarak normal mukozaya göre hiperemik, düzensiz alanlar şeklinde görülür. Bu görünümü gastritin endoskopik görünümünden ayırt edebilmek çok güçtür (25, 27).

Morfolojik ve histokimyasal kriterlere göre

Helicobacter pylori, kronik gastritinden kronik atrofik gastral metaplazi gelişmesine neden olan önemli faktörler

intestinal metaplazinin üç tipi açıklanmıştır (25, 31).).

Tip I (komplet) IM'de firçamsı kenarlı matür absorbtif hücreler ve asit sialomüsün salgılayan goblet hücreleri vardır. Epitelin görünümü ince barsak epiteline benzer, bazen villus yapısı bile görülebilir. Paneth hücrelerinin glandın alt kısmında görülmesi en karakteristik özelligidir

Tip IIa (İnkomplet) intestinal metaplazide, matür absorbtif hücreler ve genellikle de paneth hücreleri yoktur. Asidik sialomüsün salgılayan goblet hücreleri ve nötral müsin ya da nötral müsin-sialomüsün salgılayan kolumnar mukus hücreleri vardır.

Tip IIb (İnkomplet) intestinal metaplazide ise, büyük goblet hücreleri sialomüsün veya sülfovomüsün ya da her ikisini de salgılayabilirler. Sülfovomüsün salgılayan daha az differansiyel kolumnar mukus hücreleri vardır.

Matsahura ve arkadaşları ise intestinal metaplaziyi, komplet ve inkomplet olarak 2 grupta incelemiştir. Komplet tip ince barsaklardaki bez yapısından oluşurken, inkomplet tipte kolonik bez yapıları hakimdir (25, 31).

İntestinal metaplaziler mide mukozasında sadece morfolojik görüntüde değil hücre kinetiğinde,immünolojik ve enzimatik yapılarda da değişikliklere sebep olurlar (25, 26). Bu lezyonların özellikle inkomplet, sülfovomüsün içerenlerinin,

intestinal tip mide karsinomlarının histogenetinde öncü lezyonlar oldukları çok çeşitli ve geniş çalışmalarla gösterilmiştir (32-34).

Yapılan bir çalışmada mide patolojisi olan 7290 hasta ortalama 5.1 yıl (3-16 yıl) izlenmiş. Başlangıçta biyopsilerde normal gastrik histoloji görülenlerde yılda % 7.5 oranında kronik atrofik gastritis (KAG), KAG'liların % 6.7'sinde IM, IM'lilerin ise % 3.2'sinde displazi geliştiği bildirilmiştir. Aşırı dönemdeki hale göre % 55

Başka bir çalışmada takibi sırasında, mukozanın nitrat ve nitrit değerlerinin paralel olarak KAG'ye prekanseröz mide progresyonu görüldüğü. Retrospektif olarak ise daha önce IM'ye vakanın preparatlarında 9 (% 3.8)'unde intestinal metaplazi, ise sadece 1 (% 0.1%) görülmüştür (36).

Yapılan histopatolojik çalışmalarla metaplazinin sıkılıkla kanserlere eşlik ettiğini, çalışmalarında diffüzyon hastalarda ise intestinal metaplazi genel populasyonda gösterilmiştir (15).

3. Gastrik epitelia

Gastrik epitelial duktal premalign lezyonları da non-metaplazi lezyonlarıdır. Lezyonun mukozanın görünümü, mukozanın şekline olabileceği renk değişikliği şeklidir.

GED tanısında başta tanida rejeneratif lezyonları ayırmalıdır. Non ile şiddetli kariştırılabilen lezyonlar, düşünülen bölgede alınarak, bunlar benign rejeneratif lezyonlar. Zaman hafif ve orta derecelendirilmiş olmak üzere plaziler her zaman kabul edilmeli ve varlığı takip edilmelidir (4).

Her yıl, kronik atrofik gastritislerin % 6.7'sinde intestinal metaplazi, intestinal metaplazililerin ise % 3.2'sinde displazi gelişmektedir.

komşu bölgelerde orta veya şiddetli displazi tespit edilenlerin oranı % 40-100 bulunmuştur (39). Oysa bu oran opere kronik atrofik gastritisli vakalarda % 3, gastrik ülserlilerde ise sadece % 1'dir (40-42).

Prospektif olarak yapılan birçok çalışmada 6 yıl veya daha fazla süre ile displaziler takip edilmiş ve şu sonuçlara varılmıştır (4, 43-45):

1. Displaziler 3 gruba ayrılmaktadır: Hafif, orta ve şiddetli displaziler
2. Hafif displaziler minör lezyonlardır ve hastaların % 60-70'inde zamanla gerilerler. Vakaların % 20-30'unda aynen kalırlar. Vakaların % 10'unda ise progresyon gösterirler ve displazinin derecesi artar. Çok nadiren karsinoma gelişebilir.
3. Orta dereceli displaziler de hafif displazilere benzerler. Ancak bunlarda şiddetli displazi ve/veya karsinoma gelişenlerin oranı % 10-14 kadardır.
4. Şiddetli displaziler daha ciddi lezyonlardır. Displazinin gerileme oranı % 30-45 kadardır. Sıklıkla aynen sebat eder. Ancak displazi, hastaların % 20-80'inde progresyon gösterir ve bir kısmı gastrik karsinomaya dönüşür.

Yapılan çalışmalarda şiddetli displazinin % 50-60 oranında erozyon, ülser ve polip gibi endoskopik lezyonlarla birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda görünür endoskopik lezyonla (örneğin; gastrik ülser veya polip) birlikte bulunan şiddetli displazilerin yaklaşık % 50'sinde, şiddetli displazi tespit edildikten 3 ay sonra biyopsi örneklerinde karsinoma tanısı konulmuştur. Bu nedenle şiddetli displazinin sıkılıkla kanserle birlikte bulunduğu kabul edilmektedir. Sadece endoskopi ile şiddetli displazinin tanısı güçtür.

Gastrik epitelial displaziler en önemli premalign lezyonlardır.

Mutlaka histopatolojik inceleme gereklidir (43, 44).

Displazinin takibinde genel olarak şu protokol izlenmektedir (4, 44, 45):

1. Özellikle önemli bir endoskopik lezyonla birlikte değilse hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla kontrol edilmeleri genellikle yeterlidir. Hatta bazı araştırmacılar bunların takiplerini gerekli görmemektedirler.
2. Orta derecede displaziler de hafif displazilere benzerler. Bununla beraber bazı otörler daha sık kontrol edilip, daha sık biyopsi alınmasını önermektedirler.
3. Şiddetli displaziler ise sıkılıkla kanserle birlikte bulundukları için bunların kısa aralıklarla takip edilmesi gereklidir. Malignite tespit edilmese bile bu hastalar düzenli olarak kontrollere çağrılmışlardır. Hatta bazı otörler endoskopik büyük lezyonlarla birlikte bulunan şiddetli displazilerde rezeksiyon önermektedirler (4, 43, 45). Moleküler biyolojik tekniklerin yaygınlaşması ve hücre proliferasyon analizleri ile GED'deki malignite riski ve hastaların takibi açısından gerçek ve yeni bilgilerin elde edileceği umulmaktadır (15).

Kanserden ölüm nedenleri arasında önemli yer tutan ve kötü prognoza sahip olan mide kanserleri, gelişen endoskopik tekniklere rağmen günümüzde hala önemini korumaktadır. Bu nedenle bütün dünyadaki çalışmalar mide kanserlerinin erken dönemde yani intramural evrede tanınabilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bunlara paralel olarak hastalığın patogenezi ve gelişim basamaklarının saptanması ile prekanseröz durumlar ve bu durumların bulunduğu hallerde gözlenen prekanseröz lezyonların erken tanınmasının önemi de artmaktadır (1, 4).

Günümüzde bütün dikkatler, tümörlerin tedavi edilebilir dönemde tanınması yanında, karsinom gelişim basamaklarındaki öncü lezyonlarda, yani prekanseröz lezyonlar üzerinde toplanmaktadır. Karsinomların normal mukozadan

İddetli displaziler **H**
Solarak kabul edilme
Şla takip edilmelidir.

çok, bu lezyonların zemininde genetik değişikliklerin olasılığı vardır. Son zamanlardaki çalışmalarla özellikle mide epitelindeki precursor değişikliklerin tespit edilerek takipleri önem kazanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Charles SE, Robert JM. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995; 333: 32-41.
2. Hirokazu N, Yasuyuki S, Tetsuichiro M. Recent advances in the biology of gastric cancer. Digestion 1997; 58 (Suppl 1): 62-7.
3. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. In: Sleisenger and Ford's Gastroenterology, 7th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1996: 279.
4. Donald A. Antonioli. Precursors of gastric carcinogenesis. Am J Pathol 1994; 145: 994-1005.
5. McCulloch P. Gastric cancer. Postgrad Med J 1997; 73: 7.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multifactorial process—First American Cancer Society Lecture on cancer epidemiology and prevention. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 6735-40.
7. Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. Br J Cancer 1985; 51: 85.
8. Spechler S. Barrett's esophagus. Semin Oncol 1997; 24: 431-7.
9. Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, et al. Growth and prognosis in Early Gastric Carcinoma. Cancer 1990; 65: 320-6.
10. Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological correlation. Am J Gastroenterol 1988; 83: 504-9.
11. Kodama M, Kodama T, Suzuki H, et al. Effect of salty rice diets on the structure of mouse stomach. Cancer 1984; 54: 135-47.

- Cancer 1980; 52: 498-503.
27. Jiang YQ, Du X, Guo SY. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. Chinese Med. Journal 1990; 103 (10): 821-5.
28. Morson BC, Sabin LH, Grundmann E. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980; 33: 711-21.
29. Demirtürk L, Hülagü S, Uçmaklı E ve arkadaşları. Intestinal metaplasinin tanısında kromoskopinin yeri ve intestinal metaplazi ile Helikobakter pilori arasındaki ilişki. T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 5: 240-4.
30. Corral MJ, Pardo FJ, Razquin S, et al. Risk of cancer in patients with gastric dysplasia. Cancer 1990; 65 (9): 2078-85.
31. Craanen ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. Gut 1992; 33: 597-600.
32. Huang C, Xu J, Huang J, et al. Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma in stomach. Cancer 1983; 57: 1370-5.
33. Lida F, Kusama J. Gastric carcinoma and intestinal metaplasia. Cancer 1982; 57: 2854-8.
34. Matsukara N, Suzuki K, Kawachi T. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinoma. J Nat Cancer Inst 1980; 65: 231-40.
35. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Research 1990; 50 (1): 4737-40.
36. Stemmermann GN, Nomura AMY, Chyou PH, et al. Impact of diet and smoking on risk of developing intestinal meta-
- plasia of the stomach. Dig Dis Sci 1990; 35 (4): 433-8.
37. Ming S-C. Pathologic features and significance of gastric dysplasia. In Ming S-C (ed): Precursors of Gastric Cancer. New York, NY, Preeger, 1984, pp 9-27.
38. Ming S-C, Bajati A, Correa P, et al. Gastric dysplasia: Significance and pathologic criteria. Cancer 1984; 54: 1794-1801.
39. Lansddown M, Quirke P, Dixon M, et al. High-grade dysplasia of the gastric mucosa: A marker for gastric Carcinoma. Gut 1990; 31: 977-83.
40. Zhang Y: Epithelial dysplasia of the stomach and its relationship with gastric cancer, in Ming S-C (ed): Precursors of Gastric Cancer. Newyork, NY, Preeger, 1984, pp 41-52.
41. Meister H, Holubarsch CH, Haferkamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. Pathol Res Pract 1979; 164: 259-69.
42. Oehlert W, Keller P, Henke M, et al: Gastric mucosal dysplasia: What is its clinical significance? Front Gastrointestinal Res 1979; 4: 173-82.
43. Burke AP, Sabin LH, Shekitka KM, et al. Dysplasia of the stomach and Barret's esophagus: A follow-up study. Mod Pathol 1991; 3: 336-41.
44. Serck-Hanssen A, Osnes M, Myren J: Epithelial dysplasia in the stomach: The size of the problem and some preliminary results of a follow-up study In Ming S-C (ed): Precursors of Gastric Cancer, New-York, NY, Praeger, 1984, pp 53-71.
45. DiGregorio C, Morandi P, Fante R, et al: Gastric dysplasia: A follow-up study. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1714-19.