

# Gastrik İntestinal Metaplaziye Gastroenterolog ve Patolog Gözü ile Bakış

Diğdem ÖZER ETİK<sup>1</sup>, Nesrin TURHAN<sup>2</sup>

Bursa Acıbadem Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Bursa

Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, <sup>2</sup>Patoloji Bölümü, Ankara

## GİRİŞ

Gastrik karsinom, Dünya Sağlık Örgütü 2012 verilerine göre akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserinin ardından beşinci en sık kanser olup kanserden ölüm sıklığında ise üçüncü sırada yer almaktadır (1). 2012’de bildirilen 952.000 yeni tanı gastrik karsinomlu olgunun yaklaşık yarısının Asya kökenli ve erkek hastalar olduğu görülmüştür (1). Gastrik karsinom patogeneğinde intestinal metaplazi (İM) önemli bir basamak olup prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir (2). Bu sebeple, yapılan retrospektif çalışmalarda İM surveyansının gastrik karsinom erken tanısı ve sağkalımı üzerine potansiyel faydası vurgulanmaktadır (3). Buradan yola çıkarak gastroenterolog ve patoloğların gastrik karsinom prekürsör lezyonlarına erken ve doğru, diagnostik ve terapötik yaklaşımları, toplum sağlığı açısından önemli bir adım olacaktır.

## İNTESTİNAL METAPLAZİ TANISI

İntestinal metaplazi (İM)’nin endoskopik tanısı oldukça zor olup özellikle son yıllarda artan “narrow band” görüntüleme (NBG), kromoendoskopi, konfokal lazer endoskopi, endoskopi kullanımı sayesinde daha netlik kazanmaktadır (4). Beyaz ışık endoskopide soluk mukoza zemininde beyazımsı plaklar ile alacalı- heterojen- diskolere mukoza görünümü

varsa İM’den şüphelenmek gerekir (5). NBG’de ise beyaz-mavi yamalı alanlar şüpheli alanlar olarak yorumlanabilir (6). Histopatolojik olarak İM, mide mukoza ve gland epitelinin, intestinal epitele benzer morfolojik değişiklikler göstermesidir. İM, Hemotoksilen & Eozin (HE) boyama ile yapılan histopatolojik kesitlerde normalde mide mukozasında görülmeyen, ancak barsak epitelinde görülebilen goblet hücre, absortif hücre, Paneth hücre ve endokrin hücrelerin varlığı ile tanı alır (7).

## İNTESTİNAL METAPLAZİNİN SINIFLAMASI

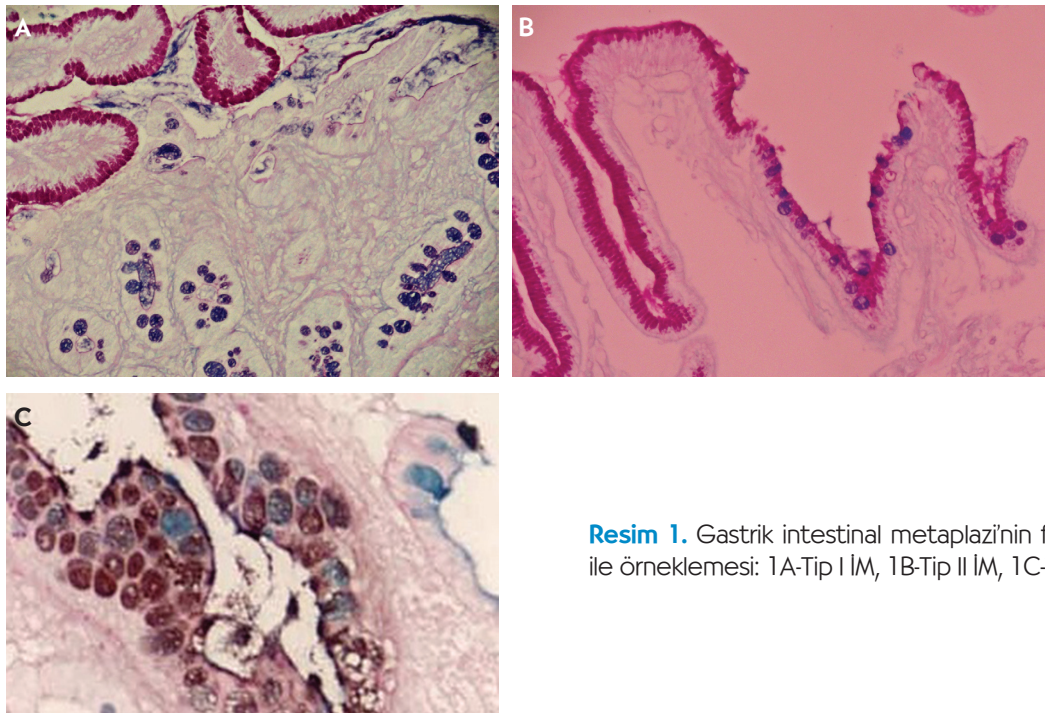
İM temelde mukozasının histomorfolojik değerlendirmesine göre, komplet ve inkomplet olarak ayrılmaktadır (8). Alt grup klasifikasyonlarında elektron mikroskopik özellikler, hücrelerin sindirim enzim özellikleri, immünolojik nitelikleri ve goblet hücre veya silindirik hücrenin müsin özellikleri de tanımlamaları detaylandırmakta ve kuvvetlendirmektedir (9). Komplet Tip İM’de mide mukozası, tamamen barsak mukozası özellikleri göstermektedir. Barsak epitelinin villus ve tübüler gland yapısını taklit etmektedir. Temel olarak fırçası kenarları bulunan, eozinofilik sitoplazmalı

**Tablo 1.** İntestinal metaplazi'nin histomorfolojik ve histokimyasal özelliklerine göre sınıflaması

| Tip                        | Histomorfolojik Özellikler                                                                                                                                                     | Histokimyasal Özellikler                           | Boyanma Özellikleri                                                                         |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tip I (Komplet)</b>     | Metaplazik bezler düzenli –tübüler<br>İnce barsak tipi özellikler<br>- Fırçamsı kenarlı absorbtif enterosit<br>- Goblet hücre<br>- Paneth hücre                                | Sialomüsin ++++                                    | Alcian mavisi pH 2.5 pozitif                                                                |
| <b>Tip II (İnkomplet)</b>  | Metaplazik bezler kısmen düzenli<br>Kalın barsak tipi özellikler<br>- Sekretuar, non-absorbtif silindirik hücre<br>- Goblet hücre                                              | Nötral müsin +/-<br>Sialomüsin ++<br>Sulfomüsin ++ | PAS pozitif<br>Alcian mavisi pH 2.5 pozitif                                                 |
| <b>Tip III (İnkomplet)</b> | Metaplazik bezler belirgin düzensiz, atipi ve differansiyasyon kaybı belirgin<br>Kalın barsak tipi özellikler<br>- Sekretuar, non-absorbtif silindirik hücre<br>- Goblet hücre | Sulfomüsin ++++                                    | Alcian mavisi pH 2.5 pozitif<br>Alcian mavisi pH 0.5 pozitif<br>Yüksek demir Diamin pozitif |

intestinal absorbtif hücreler taşırlar. Bu hücrelerin arasında asidik müsin taşıyan goblet hücreleri bulunur. Bu hücreler Alcian mavi pH:2,5 ile pozitif boyanırlar. HE boyamalarda ise içi boş kadeh tarzında hücreler olarak seçilirler. Ayrıca yine intestinal mukozada flora düzeninden sorumlu Paneth hücreleri de görülür. İnkomplet İM'de ise, glandüler yapı basit tübüler yapıda olmakla birlikte düzensiz görünümündedir. Goblet hücreleri arasında fırçamsı kenarı olmayan, değişken çap ve sayıda, karışık müsin damlacıkları içeren, silindirik hücreler bulunur. Paneth hücreleri ise sayıca ya çok azdır ya da yoktur (8) (Tablo 1) (Resim 1).

Rutin klinik pratikte kullanılsa da araştırmalarda İM, morfolojik özellikler yanında müsin ekspresyon özelliklerine göre de değerlendirilir. Normal gastrik müsin, periodik asit-Schiff (PAS) boyası ile mor renkli boyanan ve nötral pH'da bir müsin dir. İM'de orijinal gastrik müsin, sialik veya sülfatlı asidik müsin ile yer değiştirir. Sialomüsin Alsiyan mavi boyası ile mavi renkli boyanırken, sülfomüsin yüksek demir içerikli Diamin boyası ile kahverengi boyanır. Tip I İM'de sadece sialomüsin salgılanırken, Tip III İM'de sülfomüsin salgılanır. Tip II İM ise hibrid form olup hem gastrik hem de intestinal müsin karışımı özellikleri göstermektedir (10) (Tablo 1).



**Resim 1.** Gastrik intestinal metaplazi'nin fotomikrografları ile örnekleme: 1A-Tip I İM, 1B-Tip II İM, 1C-Tip III İM.

Yine pratikte çok sık ihtiyaç duyulmamakla birlikte İM tiplendirilmesinde immünohistokimyasal boyamalardan da faydalanılır. Normal gastrik mukoza MUC1, MUC5AC, MUC6 ile boyanır. Tip I komplet intestinal İM'de mukoza MUC2 ile boyanır. Tip II ve III İM'de ise mukoza MUC1, MUC5AC, MUC6 ve MUC2 ile boyanma olur (11).

Henüz yeni olmakla beraber, metaplazi paterninde tarif edilen bir başka tip ise, spazmotik polipeptid esprese eden metaplazi (SPEM) adı ile farklı bir antitedir. Bu tip metaplazide Trefoil Faktör-2 olarak adlandırılan spazmotik polipeptid ekspresyonu ile karakterize oksintik atrofinin olduğu, korpus ve fundusda lokalize, kronik *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ve gastrik karsinom ile kuvvetli bağlantı gösteren bir metaplazi alt grubu tarif edilmiştir (12).

## İNTESTİNAL METAPLAZİ – GASTRİK KANSER İLİŞKİSİNDE PATOGENEZ

Histolojik olarak gastrik karsinom, Lauren klasifikasyonuna göre 2 tipe ayrılır: **1) İntestinal tip 2) Diffüz tip** (12). Gastrik karsinom normal mide mukozasından kaynaklanmaz (13,14). İntestinal tip, atrofi/intestinal metaplazi ile giden korpus dominant gastrit ile ilişkili iken, diffüz tip non-atrofik pangastrit ile ilişkilidir. İntestinal tip erkeklerde ve yaşlı bireylerde dominant iken, diffüz tip cinsiyet ayırmaksızın gençlerde daha sıktır. İntestinal tip Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da sık görülürken, diffüz tip daha uniform bir coğrafi dağılım gösterir (14,15).

Gastrik intestinal tip adenokarsinom, inflamasyon-atrofi-metaplazi-displazi-karsinom sekansının son noktası olarak ortaya çıkar (14,15). İM alt tipi ve yaygınlığı ile karsinom arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (16,17). Hem kesitsel hem de takip çalışmalarda inkomplet tip İM ile gastrik karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16,17). Gastrik karsinom riski ve kümülatif insidansı Tip III İM'de, Tip I ve II'den fazladır (16). Tip III İM'de gastrik karsinom rölatif riski, Tip I ile karşılaştırıldığında 4-11 kat artmıştır (16). Metaplazik değişikliklerin yaygınlığı ile gastrik karsinom arasında korelasyonun saptandığı Cassaro ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca yaygın İM'nin daima inkomplet İM özellikleri gösterdiği saptanmıştır (18). Buradan yola çıkarak, İM alt tipinin, yaygınlığa da işaret eden dolaylı bir gösterge olduğu kabul edilmiştir (18). İM topografik dağılımı ile gastrik

karsinom riski arasında da bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. De Vries ve arkadaşlarının çalışmasında insidura angularisde lokalize İM prevalansı, midenin diğer bölgeleri ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur. Muhtemelen İM'nin insidura angularisde başlayarak, buradan midenin diğer bölgelerine yayıldığı varsayılmaktadır (19). Ayrıca antral predominant İM ile karşılaştırıldığında küçük kurvaturda lokalize İM'nin 5.7 kat, hem korpus hem de antrumda lokalize İM'nin ise 12.2 kat artmış gastrik karsinom riski olduğu öne sürülmüş (18).

## İNTESTİNAL METAPLAZİ – KANSER İLİŞKİSİNDE RİSK FAKTÖRLERİ ve EPİDEMİYOLOJİSİ

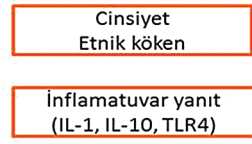
Gastrik karsinogenez multifaktöryel bir süreçtir; burada intestinal metaplaziden karsinoma giden süreci etkileyen faktörleri iyi analiz etmek gerekir (20). Özellikle *H. pylori*'nin keşfi ve sonrasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gastrik karsinom patogenezi daha iyi anlaşılmış, ardışık hücresel değişimlerin görüldüğü süreç hem bireysel hem çevresel risk faktörleri ile açıklanmıştır (2,15,21) (Şekil 1). *H. pylori*, burada en önemli risk faktörü olmakla beraber, sosyoekonomik durum, sigara kullanımı, tuzlu veya tütülenmiş gıda ile beslenme bu yolakları etkileyen diğer önemli çevresel faktörlerdir. Yanısıra, bireyin yaşı, cinsiyeti, etnik kökeni, immün yanıtı ve genetik özellikleri de patogeneze rotayı belirleyen bireysel değişkenlerdir (20,21).

Hollanda'dan yapılan çalışmada 533 dispeptik hastaya yapılan endoskopik işlemde İM prevalansı %25.3 olarak raporlanmıştır (22). Aynı çalışmanın detaylarına bakıldığında 50 yaş üzerinde İM prevalansı %31.9 iken, 40 yaş altında bu oran %5.2'e düşmüştür (22). İran'dan yapılan bir çalışmada kronik dispepsili ve 40 yaş üzeri 688 hastaya yapılan endoskopi ve biyopsi ile İM prevalansı %19,8 olarak bildirilmiştir (23).

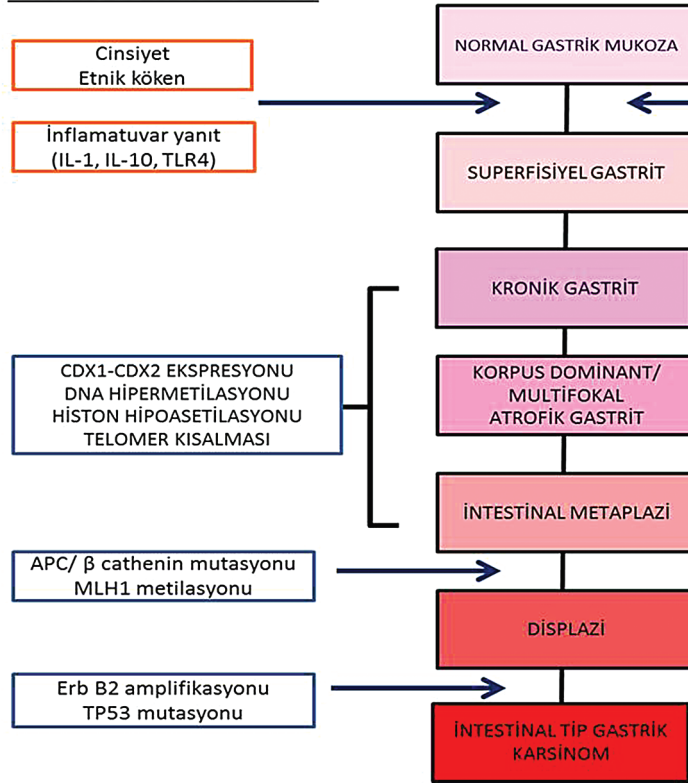
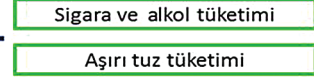
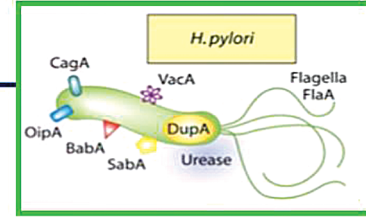
Gastrik karsinom endemik bölgelerinden bir olan Kore'de, İM prevalansı, erkeklerde %42,5 kadınlarda ise %32,7 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada özellikle 40-60 yaş grubunda İM prevalansının, 40 yaş altı gruba göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (24).

Etnik köken, gastrik kanserde olduğu gibi, gastrik prekanseröz lezyonların da prevalansını etkileyebilir. Bu açıdan Amerika Birleşik Devletleri'nin multi-etnik popülasyonunda, 2015'de Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma durumu

## BİREYSEL FAKTÖRLER



## ÇEVRESEL FAKTÖRLER



Şekil 1. İntestinal tip gastrik adenokarsinomda patogenez

doğru yansıtabilir. 799.075 olgunun dahil olduğu çalışmada Doğu Asya ve İspanya kökenlilerde, İM prevalansı, diğer etnik kökenlilere göre daha fazla bulunmuştur (25).

*H. pylori*, İM prevalansını ve progresini etkileyen majör faktörlerden biridir (20). *H. pylori* ile enfekte olgularda İM prevalansı %33,9 iken, enfekte olmayanlarda bu oran %15,2 bulunmuştur (22). Dahası non-ülser dispepsili olguların %29,5'inde İM saptanırken, gastrik ülseri olanların %55,2'sinde, intestinal tip gastrik karsinomlu olguların tamamında İM saptanmıştır (22). Japonya'da yapılan bir çalışmada *H. pylori* pozitif olan 1.426 hastanın %37'sinde, *H. pylori* negatif olan 280 hastanın ise sadece %2'sinde İM tanımlanmıştır (26). Cag A pozitif *H. pylori* olgularının İM açısından daha yüksek risk altında olduğu da gösterilmiştir (27). Buna göre *H. pylori* eradikasyonunun İM'den gastrik karsinoma gidişi engelleyeceği düşünülmüştür. Uemura ve arkadaşları 7.8 yıllık takipte, yalnızca *H. pylori* pozitif hastalarda gastrik karsinom geliştiğini gösterirken, Wong ve arkadaşları subgrup analizinde, 7.5 yıllık takipte, *H. pylori* eradikasyonu ile gastrik karsinom gelişme riski azalanların, aslında zeminde atrofi veya İM ta-

şımayanlar olduğunu göstermişlerdir (28,29). Çoğunluğu Asyalı 6.695 olgunun, ortalama 4-10 yıl takipli olduğu bir meta-analizde başarılı bir *H. pylori* eradikasyonu sonrası gastrik karsinom rölatif riski 0.65 olarak bulunmuştur (30). Japonya'da *H. pylori* eradikasyonu sonrası 8.6 yıl takip edilenlerde atrofi ve İM'nin histolojik olarak gerilediği gösterilmiştir (31). Hatta Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, kötü prognostik özellikler taşıyan İM'de dahi *H. pylori* eradikasyonunun 3 yıllık takipte anlamlı değişiklikler sağladığı rapor edilmiştir (32). Oysa 2011'de yapılan bir meta-analizde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, *H. pylori* eradikasyonunun İM'nin geridönüşümü üzerine etkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir (33). Tayvan'dan yapılan bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte 30 yaş üzeri yaklaşık 5.000 hastanın, tarihsel olarak erken dönemde (1995-2003) eradikasyon tedavisi alanlarında, yani atrofi veya intestinal metaplazi gelişmeden tedavi uygulanmasının, gastrik karsinomu gelişimini önlemede daha başarılı sonuçlar getireceği öne sürülmüştür (34). Preneoplastik lezyonlar, gastrik kanser riskinin geri döndürülmesinde kırılma noktası olabilir, üstelik *H. pylori* gastriti bile tek başına gastrik karsi-



nom riski taşıırken, İM'de *H. pylori* eradikasyonu halen gastrik karsinom risk yönetiminde temel olmalıdır (35).

Sigara ve gastrik karsinom arasındaki ilişkiye bakıldığında, aktif sigara içicilerinin hiç sigara kullanmayanlara göre artmış risk taşıdıkları, bugün tartışmasız kabul edilmektedir (36). Benzer bir ilişki İM için araştırıldığında, günde 20'den fazla sigara içmenin *H. pylori* ile enfekte bireylerde İM riskini 7.4 kat arttırdığı gösterilmiştir (37). Morais ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise, sigara ile İM arasında zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptansa da, sigara İM için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanamamıştır (38). Ancak 29 ülkeden alınan verilere dayanan bir sistematik derlemede, özellikle Asya ve Afrika ülkelerinde, *H. pylori* ile enfekte bireylerde sigara kullanımı ile İM prevalansı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (39).

Ailede birinci derece akrabalarda gastrik karsinom varlığı, gastrik prekanseröz lezyonlar için risk faktörü olarak görülmektedir. Benzer sosyoekonomik koşulları paylaşmanın ve genetik özelliklerin geçişinin patogeneizde rol oynadığı düşünülmüştür (40). Rokkas ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı meta-analizde, birinci derece akrabalarda gastrik karsinom varlığının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İM açısından tahmini risk oranı 1.98 bulunmuştur (41).

Tuzlu veya salamura gıda tüketimi ve sofraya tuzu kullanımının mide mukus bariyerini bozarak mukoza hasarına yol açtığı düşünülmektedir (42). İM ve tuz tüketimi arasındaki etkileşimi inceleyen bir meta-analizde, her ne kadar pozitif bir ilişki görünse de, meta-analize dahil edilen çalışmalarındaki heterojenite, doğru yorumu imkansız hale getirmektedir (42). Daha çok Asya popülasyonunda anlamlı ilişki görülmesi sadece tuzun değil, yiyeceklerdeki nitrat bileşikler gibi diğer potansiyonel karsinojenlerin, Aysa toplumlarındaki metabolik enzim genetik polimorfizminin de tartışılmasına yol açmıştır. Bu sebeple İM ve tuz tüketimi arasındaki ilişkide pozitif eğilim olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (42).

## İNTESTİNAL METAPLAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİNİ VE TAKİP SÜRECİNİ YÖNETMEK

İntestinal metaplazili olguların risk faktörlerine bağlı olarak ne oranda gastrik karsinom riski taşıdığını ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının intestinal metaplazi sürecini geri

döndürüp döndürmeyeceğini belirlemek araştırmacıların temel görevi olmalıdır. Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında; risk grubu klasifikasyonu yapmak hem prognozu belirlemek hem de takip planı için klinisyenlere yol gösterici olacaktır (20). Ancak gastrik karsinom için yapılan “düşük, orta veya yüksek risk grubu” tanımlaması literatürde İM için henüz yaygınlaşmamıştır. Literatürde altı çizilecek en önemli nihai sonuç; yaygın veya inkomplet İM, erkek cinsiyet, 40 yaş üzeri, *H. pylori* varlığı, sigara kullanımı ve birinci derece akrabada gastrik karsinom öyküsünün; İM - gastrik karsinom sekansını etkileyebilecek temel risk faktörleri olduğudur (43).

İM olgularının uniform takibi yerine, risk faktörlerine göre bireysel takip protokollerinin oluşturulması daha rasyonel bir yaklaşımdır (44). Böylelikle, örneğin, yaygın komplet İM kadar, antruma sınırlı inkomplet İM olgusunun, yahut, benzer olarak sigara içicisi veya ailesinde gastrik karsinom bulunan antruma sınırlı komplet İM olgusunun da endoskopik surveyansı hakettiği göz önüne alınır (44).

İM'nin endoskopik tanısının duyarlılığı ve özgüllüğü, histopatoloji ile doğrulanarak bakıldığında, antrum için %24 ve %91,9, korpus için %24,2 ve %88'dir (45). Bu veriye dayanarak bir gastroenterolog İM öyküsü bulunan hastalarda endoskopik tanının duyarlılığını arttırmak için doğru topografik haritalama yapmalıdır (18). Bunun için antrumda anterior ve posterior duvardan, korpusda küçük ve büyük kurvatur tarafından ve mutlak insisura angularisden biyopsiler alınması önerilmektedir (19).

Gastrik prekanseröz lezyonların endoskopik surveyans intervalı, pekçok kılavuzda 3 yıl olarak belirtilse de, bunu kanıtlarla destekleyen prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Yüksek risk özellikleri gösteren olgularda endoskopik surveyans daha sık aralıklarla, düşük risk özellikleri gösteren olgularda ise daha seyrek aralıklarla yapılabilir (46).

Diğer taraftan bir patolog mevcut İM'nin histolojik alt tiplendirmesini ve yaygınlığını açık olarak ifade etmelidir. Histopatolojide gözlemciler arasındaki subjektif değerlendirme farklılıklarını minimuma indirmek için objektif sistemler geliştirilmiştir (47,48). “Gastrit Değerlendirmesi için Çalışma Zinciri” (Operative Link for Gastritis Assessment - OLGA) olarak adlandırılan sistem daha da geliştirilerek İM değerlendirmesi için “Gastrik İM için Çalışma Zinciri” (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia - OLGIM) adı ile yeni bir

forma dönüştürülmüştür (47,48). Bu sistemin kullanımı ile gözlemciler arasındaki uyumun arttığı ve gastrik karsinom riskini belirlemede daha başarılı olduğu saptanmıştır (47,48).

Potansiyel “serolojik biyopsi” olarak adlandırılan pepsinojen düzeyi ölçümü, son yıllarda özellikle atrofi ve metaplastik değişikliklerin yaygınlığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Pepsinojen I korpus ve fundus glandlarının esas hücresi tarafından salgılanırken Pepsinojen II bu hücreler yanında pilor ve Brunner glandlarından da salgılanır (49). Pepsinojen düzeyi gastrik mukozasının fonksiyonel ve morfolojik durumunu yansıtır (49). Atrofi şiddeti arttıkça ve antrumdan korpusa doğru yaygınlaştıkça hem Pepsinojen I düzeyi ve hem de Pepsinojen I/Pepsinojen II oranı azalır (49). Japonya’da yapılan bir çalışmada Pepsinojen I düzeyinin 70 mcg/L’nin altında ve Pepsinojen I/Pepsinojen II oranının 3’den az olmasının atrofi tanısı için duyarlılığı %70, özgüllüğü %97 bulunmuştur (50). Gastrik kanser yüksek risk grubunda kanser tarama testi olarak düşük maliyetli, minimal invaziv, kolay ve hızlı bir test olarak öngörülebilir, fakat standart “cut-off” değerinin olmaması, yaş, cinsiyet ve *H. pylori* varlığından etkilenmesi, antruma lokalize lezyonlarda özgüllüğünün zayıf olması sebebiyle tek başına intestinal metaplazi için kullanımı kabul görmemiş ve yaygınlaşmamıştır (51).

## İNTESTİNAL METAPLAZİ İÇİN KILAVUZLARIN TAKİP ÖNERİLERİ

Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği, 2006 yılında üst gastrointestinal sistemin prekanseröz lezyonlarının takip önerilerini içeren bir kılavuz yayınlamıştır (52). Bu kılavuzda İM olgularında endoskopik surveyansa ait Amerika Birleşik Devletleri’nde yeterli veri olmadığı ve bu coğrafi bölgede, Asya ile karşılaştırıldığında, İM’den karsinomaya seyrin yavaş olduğu gözlemine dayanarak rutin endoskopik takip önerilmemektedir (52). Ancak yüksek risk grubu olarak tarif edilen, yüksek riskli etnik köken, endemik bölgede yaşam, aile öyküsü taşıyan İM olgularında endoskopik surveyans önerilmektedir. Ayrıca endoskopik surveyansın, tüm mide-nin topografik haritalamasını kapsayacak biçimde yapılması gerektiği belirtilmiştir (52).

Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği ise, 2012’de midenin prekanseröz lezyonlarının takip önerilerini içeren bir

kılavuz yayınlamıştır (53). Bu kılavuza göre İM endoskopik tanısı için magnifiye kromoendoskopi veya NBG önerilmektedir (53). Antrum ve korpusdan, büyük ve küçük kurvaturu da kapsayacak biçimde en az 2 adet biyopsi alınması gerektiği rapor edilmiştir (53). Histopatolojik değerlendirmede “Gastrik İM için Çalışma Zinciri” (OLGIM) kullanımı tavsiye edilmiştir (53). Yaygın İM olguları için, 3 yıl ara ile endoskopik takip önerilirken, antruma sınırlı İM olgularında takip önerilmemiştir (53). *H. pylori* mevcutsa her iki koşulda da eradikasyon tedavisi önerilmiştir (53).

Asya Pasifik Gastroenteroloji Derneği’nin gastrik prekanseröz lezyonların takibi ile ilgili bir kılavuzu henüz bulunmamaktadır. *H. pylori* ve gastrik karsinom prevalansının yüksek olduğu bu bölgelerde zaten yakın endoskopik takip politikaları yaygındır (20). Kore’de tüm 40 yaş üzeri erişkinlerde 2 yıl ara ile endoskopik inceleme önerilmektedir (54). Hatta epidemiyolojik risk faktörleri yüksek bireylerde erken evre gastrik karsinom tanısı ve endoskopik tedavisi için yılda bir tarama önerilmektedir (55). Yalnız hayat boyu *H. pylori* naif kişilerde ya da atrofi-İM gelişmeden önce *H.pylori* eradikasyonu sağlanmış kişilerde tarama gerekliliği ya da sıklığı maliyet açısından tartışılmaktadır.

Japon literatüründe gastrik prekanseröz lezyonlarda sıklıkla gastrik pepsinojen ve *H. pylori* serolojisi kombine kullanılmaktadır (56). Gastrik pepsinojen pozitif olgularda *H. pylori* serolojisine bakılmaksızın endoskopik surveyans önerilmektedir (56). *H. pylori* enfeksiyon durumuna göre de surveyans intervali değişmektedir. Gastrik pepsinojen ve *H. pylori* pozitif olgularda, yılda bir kez kadar sık tarama tavsiye edilmektedir (56).

## SONUÇ

Gastrik karsinomda erken tanı ile sağ kalım %90 iken, ileri evrede sağ kalım %20’dir. Bu sebeple prekanseröz lezyonların erken tanısı ve takibi esastır. İntestinal metaplazi, mide kanseri için önemli bir risk faktörüdür, tanısı ve takibinde gastroenterolog ve patoloğ işbirliği gerektirir. İntestinal metaplazinin lokalizasyonunun, yaygınlığının ve alt tiplerinin belirlenmesi son derece önemlidir. Her patoloğun raporunda intestinal metaplazi ile ilgili bu detayları belirtmesi gastroenteroloğa hasta takibinde yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ([http://globocan.iarc.fr/pages/facts\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/pages/facts_sheets_cancer.aspx))
2. 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
3. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-81
4. Kaise M. Advanced endoscopic imaging for early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015. 29 (4): 575-8
5. Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach-accuracy judged by histology. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(25):162-6.
6. Song J, Zhang J, Wang J et al. Meta-analysis: narrow band imaging for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94869
7. Teglbjaerg PS, Nielsen HO. "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach, and their relationship to the histogenetic types of gastric adeno-carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978; 86A: 351-5
8. Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology* 1979; 3: 191-9
9. Göksel S. Mide Mukozasında İntestinal Metaplazi. *Turkish J Pathol* 1992; 8(1):75-78
10. Silva E, Teixeira A, David L. et al. Mucins as key molecules for the classification of intestinal metaplasia. *Mod Pathol* 2004; 17: 62-74.
11. Reis CA, David L, Correa P et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res*. 1999, 59(5):1003-7.
12. Gutierrez-Gonzalez L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 510-22
13. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965; 64():31-49.
14. Leung WK, Sung JJ. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-16
15. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. 2015; 20(1): 25-40.
16. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 493-8
17. Gonzales CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer* 2013; 133 (5): 1-12
18. Cassaro M, Ruge M, Gutierrez O. et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1431-38
19. deVries AC, Haringsma J, de Vries RA et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010; 15: 259-264. (12 bx özetli)
20. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver*. 2015; 9: 5-17.
21. Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G. et al. H. pylori infection and gastric cancer: State of the art. *Int J Oncology* 2013; 42: 5-18
22. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*. 1992;33(1):16-20.
23. Ajdarkosh H, Sohrabi M, Moradnani M et al. Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(5):400-6.
24. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and Helicobacter pylori infection in a rural population. *J Prev Med Public Health* 2008;41:373-9.
25. Choi CE, Sonnenberg A, Turner K, Genta RM. High prevalence of gastric preneoplastic lesions in east Asians and Hispanics in the USA. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):2070-6.
26. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345(11):784-9.
27. Yakut M, Örmeci N, Erdal H. et al. The association between precancerous gastric lesions and serum pepsinogens, serum gastrin, vascular endothelial growth factor, serum interleukin-1 Beta, serum toll-like receptor-4 levels and Helicobacter pylori Cag A status. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(3):302-11
28. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784-789
29. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187-194
30. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151:121-128
31. Kodama M, Murakami K, Okimoto T et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion*. 2012;85(2):126-30.
32. Kang JM, Kim N, Shin CM et al. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter*. 2012; 17(2): 86-95
33. Wang J, Xu L, Shi R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253-60.
34. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut*. 2013; 62:676-682.
35. Venerito M, Malfertheiner P. Preneoplastic conditions in the stomach: always a point of no return? *Dig Dis*. 2015;33(1):5-10
36. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19:689-701.
37. Boreiri M, Samadi F, Etemadi A. et al. Gastric cancer mortality in a high incidence area: long-term follow-up of Helicobacter pylori-related precancerous lesions in the general population. *Arch Iran Med*. 2013;16(6):343-7.

38. Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2014;46(11):1031-7.
39. Peleteiro B, Bastos J, Barros H, Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. *Gac Sanit.* 2008;22:236-46.
40. Oh S, Kim N, Yoon H. et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev.* 2013;18(2):149-60.
41. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. 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
42. Dias-Neto M, Pintalhao M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and metaanalysis. *Nutr Cancer* 2010;62:133-147.
43. Lin JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(1): 135-138
44. Zullo A, Hassan C, Repici A, Annibale B. Intestinal metaplasia surveillance: Searching for the road –map. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (10): 1523-26
45. Lim JH, Kim N, Lee HS, Choe G, Jo SY, Chon I, et al. Correlation between Endoscopic and Histological Diagnoses of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gut Liver* 2013; 7:41-50
46. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc.* 2014;47(6):497-503.
47. Rugge M, Correa P, Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(8):650-8.
48. 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;71:1150–1158
49. Di Mario F, Cavallaro LG. Non invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis.* 2008;40(7):523-30.
50. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuno S et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. A nested case- control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 1383-7
51. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9: 245-53
52. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG. et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):570-80.
53. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) *Endoscopy.* 2012;44:74–94.
54. Yim JY, Kim N, Choi SH et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in South Korea. *Helicobacter.* 2007;12:333–340.
55. Chung SJ, Park MJ, Kang SJ, et al. Effect of annual endoscopic screening on clinicopathologic characteristics and treatment modality of gastric cancer in a high-incidence region of Korea. *Int J Cancer.* 2012;131:2376–2384.
56. Asaka M. A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan. *Int J Cancer.* 2013;132:1272–1276



**EURIPIDES  
(MÖ 480-406)**

En büyük bilgelik kendine egemen olabilmektir.