

Midenin Premalign Lezyonları

Kutay KIRDÖK¹, Elmas KASAP²

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Manisa

GİRİŞ

Midenin premalign ve erken evre kanseröz lezyonları 3 sınıfta incelenmektedir. Bunlar intestinal metaplazi (İM), atrofik gastrit (AG), displazi ve otoimmün gastrit olarak belirtilmiştir. Premalign lezyonların erken tanısı, tedavisi ve takibi önemli olup bu konuda çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Biz de bu yazıda Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği [The European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)] 2019 kılavuzu önerileri ile birlikte lezyonların hangi yöntemle değerlendirilmesi gerektiği, lezyon tiplerine göre tanı-tedavi-takip yaklaşımları, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyon tedavisinin rolü ve diğer alternatif tedavilerden bahsedeceğiz (1).

LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Konvansiyonel ışık endoskopi bilinen en eski endoskopik görüntülemelerden birisi olup yaygın olarak kullanım alanına sahiptir. Ancak çağımızda yeni geliştirilen yüksek çözünürlüklü kromoendoskopi (KE) ve dar bant görüntüleme (NBI) yöntemlerinin kullanılması hem lezyonların daha ayrıntılı olarak tanımlanması hem de takibi açısından büyük öneme sahip olmakta olup ESGE kılavuzu tarafından da kullanılması önerilmektedir. Midenin premalign lezyonları ile ilgili yapılan endoskopik görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda; KE ile yapılan 2 ayrı çalışma sonuçlarında İM özelinde %88 oranında tespit ettiği ve %75 duyarlılık ile %94 özgüllü-

ğünün olduğu, diğer bir çalışmada %83 oranında tespit ettiği ve %53 duyarlılık ile %93 özgüllüğünün olduğu belirtilmiştir (2,3). NBI ile yapılan çalışmalarda ise İM tanısında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %86 ve %77; displazi ile erken kanser için bu değerler sırasıyla %90 ve %83 olarak tespit edilmiştir (4). Bir diğer tanı yöntemi olan rastgele biyopsi alınması hafif/orta şiddetli atrofik gastrit veya izlem gerektirmeyen hafif/fokal İM tanısında daha etkili olduğu ve bu durumlar dışında 2 yöntem arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (5). Bu çalışmalar göz önüne alındığında ESGE kılavuzunda, her iki yöntemin de kullanılabilirliği, ancak mümkünse NBI eşliğinde biyopsi alınması tavsiye edilmiştir (1). Konfokal endomikroskopi, endositozis, Raman spektroskopisi ve polarimetri gibi diğer yeni teknolojilerin gelecekte bir rolü olabileceği ancak bu aşamada rutin olarak klinik kullanım için önerilemeyeceği belirtilmiştir (6).

LEZYON TİPLERİNE GÖRE TANI-TEDAVİ ve TAKİP YAKLAŞIMLARI

İntestinal Metaplazi/Atrofik Gastrit

İntestinal metaplazi, kronik gastritin hasara bağlı olarak zamanla metaplastik epitele doğru dönüşmesi ile oluşur. Kanser gidişatın 2. evresidir. İlk olarak incisura angulariste ortaya çıkmaktadır. İM patolojik sınıflama olarak 3 gruba ayrılır (7):

Tip-1 İM: Komplet İM olarak da bilinen bu tipte goblet hücreleri, paneth hücreleri ve enterositler izlenir. En sık görülen İM formudur ve en çok ülser-kronik gastrit gibi durumlara eşlik etmektedir.

Tip-2 İM: İnkomplet İM olarak bilinir. Diferensiyasyon gösteren kolumnar tipte epitel varlığı ile tipiktir. Absorptif hücrelerden eksik olan bu İM tipinde goblet hücreleri görülebilir.

Tip-3 İM: Malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen İM tipidir (8).

Atrofik gastrit ise pariyetal ve esas hücre kaybıyla karakterize olup; *H. pylori*'ye sekonder oluşumunda daha çok antruma, otoimmün olması durumunda ise proksimale yerleşmektedir (8). Atrofik gastrit patolojik olarak hafif, orta ve şiddetli olarak 3 sınıfta değerlendirilmektedir (9).

Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi takibinde lezyonun yeri ve derecesine göre ESGE kılavuz takip önerileri değişiklik göstermektedir. Hafif ile orta seviyede olup korpus ve/veya antrumu tutan AG'de ve antrumla sınırlı olan İM'de izlem önerilmemektedir. İM'nin tek lokalizasyonda saptanması durumunda ise KE ile değerlendirilme önerilmekte ve alınan biyopside AG saptanmaması durumunda takip ve izlem önerilmemektedir. Şiddetli AG olgularında, antrum ve korpusu tutan yaygın İM'de veya *H. pylori* varlığında hastaya 3 yıl sonra KE ile tekrar değerlendirme önerilmektedir. Şiddetten bağımsız midede yaygın şekilde AG olup 1. derecede yakınında mide kanseri olan hastalar için ise 1-2 yılda bir KE ile takip önerilmektedir (1).

Displazi

Kanser gelişim sıralamasında kanserden bir önceki aşama olan displazi; düşük dereceli displazi (DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD) olarak 2'ye ayrılmaktadır. YDD'ye genelde invaziv karsinom eşlik etmektedir. Displazi mevcut olan hastalarda ESGE, endoskopik olarak tanımlanmış bir lezyon yokluğunda ama patolojik olarak alınan biyopsilerde displazi saptanan hastalarda, KE ile yeniden endoskopik değerlendirme ve biyopsi tekrarı yapılmasını önermektedir. Alınan biyopside YDD saptanması durumunda 6 ay içinde, DDD saptanması durumunda ise 12 ay içinde tekrar KE ile değerlendirilme önermektedir. Eğer KE'de lezyon saptanır ise lezyonun büyüklüğü veya derinliği endoskopik ultrasonografi ile tespit edilerek endoskopik yöntemler (endoskopik mu-

kozal rezeksiyon, endoskopik submukozal rezeksiyon) veya cerrahi yöntemler ile lezyonun rezeke edilmesini önermektedir (1).

Otoimmün Gastrit

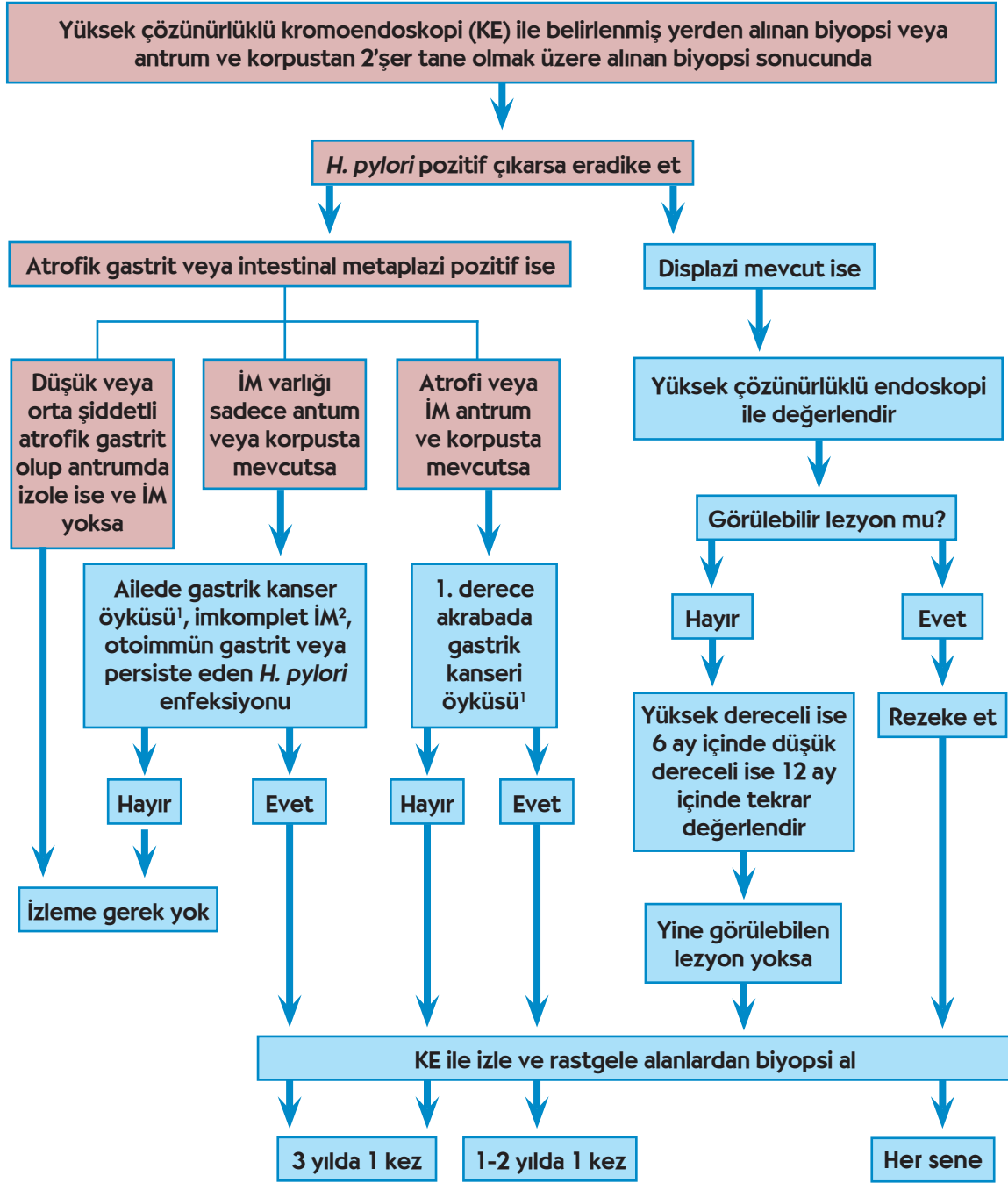
Otoimmün gastrit; midede pariyetal hücre harabiyetiyle giden otoimmün kökenli, midenin iltihabi hastalığıdır. Pernisiyöz anemi gelişen hastalarda mide kanseri riski 3 kat artmıştır (10).

Birçok kohort çalışması pernisiyöz anemili hastalarda gastrik kanser riskini 3 ile 7 yıl arasında değişen takip aralıkları ile prospektif olarak değerlendirmiştir (11-17). Bir çalışmada 56 hastanın ilk taramasından 3 yıl sonra takip gastroskopileri yapılmış ve 2 hastada gastrik adenokarsinom ve 49 hastada İM saptanmıştır (16). Başka bir çalışmada ise ilk endoskopiden sonra 6-7 yıl boyunca 27 hastadan oluşan bir grup izlenmiş. İlk endoskopiden bu yana hiçbir hastada mide kanseri gelişmediği ve displazi dağılımının hemen hemen hiç değişmediği saptanmıştır (18). Kanıtlar çok net olmamakla birlikte ESGE kılavuzu 3-5 yılda bir KE ile takip önermektedir (1).

HELICOBACTER PYLORI ERADİKASYON TEDAVİSİNİN ROLÜ

Midede neoplazi sürecinde *H. pylori*'nin yeri ve önemi büyüktür. *H. pylori* Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1. sınıf kanserojen olarak kabul edilmektedir. Diffüz ve intestinal metaplazi için risk faktörüdür. *H. pylori* eradikasyon tedavisi; atrofik gastritin ilerlemesini durdurabilir, geriletebilir ve hatta iyileşme sağlayabilir. *H. pylori* eradikasyonunun hem histolojik olarak hem de gastrik kanser riskini azaltmada kronik nonatrofik ve atrofik gastritli hastalarda oldukça faydalı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. *H. pylori* eradikasyonunun İM'li hastaların üzerinde olumsuz etkilerini gösteren bir çalışma yoktur ve bu nedenle *H. pylori* eradikasyonunun olumlu histolojik etkileri de mevcuttur.

Özetle, *H. pylori* eradikasyonu, atrofik olmayan gastrit ve atrofının erken evreleri olan hastalarda mide kanseri riski üzerinde en büyük olumlu etkiye sahiptir. Bununla birlikte, gastritin sonraki aşamalarında ve hatta bir lezyonun rezeksiyonundan sonra bile eradikasyon yararı görüldüğü için ESGE kılavuzunda prekanseröz mide lezyonu mevcut olan veya mide malign neoplazisi olan hastalarda endoskopi veya cerrahi işlemden sonra da *H. pylori* eradikasyon tedavisi önerilmektedir (1).



¹Birinci derece aile mide kanseri öyküsü mide kanseri için önemli bir risk faktörüdür ve kanıtlar az olsa da bu hastalar daha yoğun bir takipten yararlanabilir. Bu öneriler ailesel yaygın mide kanseri için geçerli değildir.

²Rapor edildiğinde, imkomplet İM gastrik kanser riski daha yüksek olan hastaları belirleyebilir. Bununla birlikte, alt tiplenimin rutin olarak önerilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Displazi tanısı konulduktan sonra, özellikle yüksek kaliteli bir endoskopiden sonra lezyon görülmediğinde, uzman bir gastrointestinal patolog tarafından patoloji slaytlarının revizyonu düşünülmelidir. Uzman displazi tanısını doğrulamazsa, hasta yoğun takipten çıkarılabilir.

Şekil 1. Lezyon takip şeması (1).

İM: Intestinal metaplazi; H. pylori: *Helicobacter pylori*; KE: Kromoendoskopi.

DENENMEKTE OLAN TEDAVİLER

Siklooksijenaz (COX); COX-1 ve COX-2 inhibitörlerinin mide kanserine gidişi yavaşlattığına dair çalışmalar mevcut olsa da kanıtlanmış bir değere sahip olmadığı için rutin olarak kullanım önerilmemektedir. Non-steroid antiinflatuvar (NSAI) ilaçlar mide kanserine ilerlemeyi yavaşlatmaktadır ve kullanımı önerilebilir, ancak yan etki profili açısından riskler mevcut olduğu için seçilmiş hastalarda kullanım önerilmektedir.

Özellikle aspirin kardiyovasküler koruyucu etkisi sayesinde tercih edilmektedir. *H. pylori* tedavisine dirençli veya geniş alana yayılmış AG olan hastalarda etkinliği zayıftır. Yapılan iki meta-analiz meyve ve sebze açısından zengin bir diyetle karşı nişastalı gıdalar ve et açısından zengin besin tüketen bireylerde iki kat daha yüksek bir mide kanseri riski bulmuştur. Akdeniz tipi beslenme tavsiye edilmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): 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.
2. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:594-601.
3. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016;48:723-30.
4. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares 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.
5. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:543-52.
6. Lee JW, Lim LG, Yeoh KG. Advanced endoscopic imaging in gastric neoplasia and preneoplasia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000105.
7. 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.
8. Harmancı Ö, Korkmaz M. Premalign mide lezyonları. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18:67-71.
9. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992;102:355-9.
10. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:261-84.
11. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:856-65.
12. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:88-92.
13. Mellemkjoer L, Gridley G, Moller H, et al. [Pernicious anemia and risk of cancer in Denmark]. *Ugeskr Laeger* 1997;159:4850-3.
14. Armbrrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, Menon GG, Cotton PB. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut* 1990;31:1105-9.
15. Sjoblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993;34:28-32.
16. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest Endosc* 2001;53:443-8.
17. Sjoblom SM, Sipponen P, Miettinen M, Karonen SL, Jrvinen HJ. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy* 1988;20:52-6.
18. Armbrrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, Menon GG, Cotton PB. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut* 1990;31:1105-9.