

İntestinal Metaplazinin Endoskopik Tanısında Yenilikler

A. Murat BUYRUK¹, Fatih TEKİN²

Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Trabzon

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

İntestinal tip mide adenokanseri gelişiminde Correa kaskadına (inflamasyon-atrofi-intestinal metaplazi-displazi-karsinom) göre prekanseröz aşamalardan birisi intestinal metaplazidir (İM) (1). Antrumda fokal alanda sınırlı İM eğer antrum dışında, korpus küçük kurvatura uzanmış (Magenstraße tip) ise konkomitan gastrik kanser bulunma riski 5.7 kat, büyük kurvatur boyunca (difüz tip) da uzanmış ise 12.2 kat artmıştır (2). Dar band görüntüleme [Narrow band imaging (NBI)] ile prekanseröz incelemelerin çoğu Japonya'dandır ve bu çalışmalarda çoğunlukla magnifiye endoskoplar (x80 kat) kullanılmıştır. Ancak batılı ülkelerde magnifiye endoskoplara ulaşım kısıtlı olabilmektedir (3). Non-magnifiye endoskopik veriler ise son derece kısıtlıdır. Bu durum non-magnifiye endoskopik veriler neticesinde oluşturulacak sınıflamaları ve bunların validasyonunu son derece önemli kılmaktadır. Doğu ülkelerinde sık olarak kullanılan elektronik kromoendoskopik yöntemlere artık batı toplumlarında da önem verilmektedir.

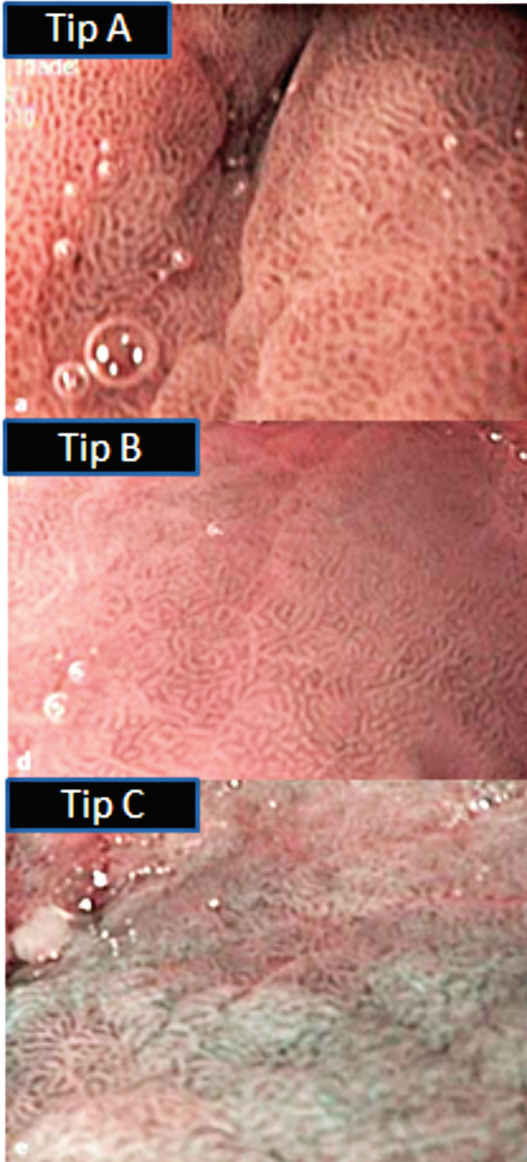
NBI ile MİDE LEZYONLARININ SINIFLANDIRILMASI

2012 yılında Pimental ve ark. gastrik prekanseröz ve kanseröz lezyonların NBI yöntemi ile öncelikle tanımlanması, sonrasında sınıflanması ve sonrasında da oluşacak sınıflamanın doğruluk ve kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla

bir çalışma yapmışlar (Tablo 1). Çalışma 2 kola ayrılmış; derivasyon kolu (45 hasta) ve validasyon kolu (40 hasta). Derivasyon kolunda NBI görüntüleri sınıflama için analiz edilmiş. Validasyon kolunda ise 3 üst düzey endoskopist arasında bu sınıflamanın doğruluğu ve uygunluğu değerlendirilmiş. İşlemler sırasında NBI özelliği bulunan Olympus endoskop (EVIS EXERA II Video System Center GIF-180; Olympus, Tokyo, Japan) ve düşük düzey magnifikasyon (zoom, × 1.5) yöntemi kullanılmış. Derivasyon kolunda mukozal patern, light blue crest (LBC), white opaque substance (WOS), vasküler patern, vasküler kalınlık, vasküler dansite değerlendirilmiş. Buna göre derivasyon sonrası Patern A/B/C ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) açısından +/- patern olarak basit bir sınıflama önerilmiştir (Tablo 1, Resim 1). Validasyon kolunda ise 3 üst düzey endoskopist arasında bu sınıflamanın doğruluğu ve uygunluğu değerlendirilmiş. Patern A'nın (düzenli vasküler görünüm ve sirküler mukoza) normal mukoza için doğruluğu %83, Patern B'nin (tübülovillöz mukoza ve/veya LBC) İM için doğruluğu %84 (pozitif olabilirlik oranı=4.75 kat) ve Patern C'nin (irregüler damarlar ve mukoza) displazi açısından doğruluğu %95 (pozitif olabilirlik oranı=44.33 kat) bulunmuş. Yöntemin validasyonu için bakılan tekrarlanabilirlik oranı yüksek (k=0.62) saptanmış. LBC bu çalışmada orta derecede güvenilir (k=0.49) iken İM için (%87) oldukça spesi-

Tablo 1. Gastrik lezyonlar için NBI ile inceleme sonrası önerilen sınıflandırma (3).

	A	B		<i>H. pylori</i> +	C
Mukozal patern	Regüler sirküler	Regüler çıkıntılı/ tübülovillöz	Light blue crest	Regüler	İrregüler/yok White opaque substance
Vasküler patern	Regüler Antrum ve proksimal mide için farklı	Regüler		Regüler + değişken vasküler dansite	İrregüler
Tanı	Normal mukoza	İntestinal metaplazi		<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	Displazi



Resim 1. **Tip A:** Normal mukoza (regüler sirküler/oval mukoza ve beraberinde düzenli damarlar). **Tip B:** İntestinal metaplazi (düzenli ridge/tübülovillöz mukoza ve beraberinde düzenli damarlar). **Tip C:** Yüksek derece displazi (düzensiz mukoza ve beraberinde düzensiz damarlar) (3).

fık (ancak sensitivitesi %68) bulunmuş. *H. pylori* ilişkili gastrit açısından bakılan ek paternin (değişken vasküler yoğunluk +/-) doğruluk oranı %70 iken güvenilirliği zayıf bulunmuş ($k=0.38$). Deneyimli endoskopistlerde deneyimsizlere göre tanısal doğruluk oranı (%86 ve %74) ve uyum daha iyiymiş ($k=0.75$ ve 0.6). Sonuç olarak NBI ile yapılan bu basit ve uygulanabilir sınıflama ile %85-90 doğruluk oranı ile İM/displazi tanısı konabildiği belirtilmiş. Ortaya çıkan sınıflama gerek Batılı ve Japon gastroenterologların birlikte çalışmış olması açısından, gerekse de literatürdeki gastrik prekanseröz lezyonları NBI ile sınıflayan ilk ve tek çalışma olması açısından çok önemlidir (3).

EGGIM SINIFLAMASI

2012 yılındaki bu çalışma neticesinde 2016 yılında gastrik metaplazinin endoskopik derecelendirilmesi [Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM)] sınıflaması geliştirilmiştir (4). EGGIM'de mide mukozası yüksek rezolüsyonlu non-magnifiye endoskop ve sonrasında NBI ile gastrik intestinal metaplazi (GİM) açısından değerlendirilmiştir. Toplamda 5 alan antrum (büyük ve küçük kurvatur), incisura ve korpus (büyük ve küçük kurvatur) tip-B paternin ve/veya LBC'nin yaygınlığına göre 0 (GİM yok), 1 (GİM ≤ 30) ve 2 (> 30) olarak skorlanmıştır (0-10) (Tablo 2). Literatürdeki 2 çok merkezli çalışmada EGGIM ile histopatoloji [Operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia (OLGIM)] arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür (4,5). Bunlardan ilki olan 2016 yılında Pimental ve arkadaşlarının çok merkezli (5 merkez: Portekiz, İtalya, Romanya, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri) prospektif çalışmasında NBI ile beyaz ışık endoskopinin (WLE) gastrik premalign durumların tespitindeki doğruluk oranları kıyaslanmıştır. 238 hastadan toplamda 1123 biyopsi alınmıştır. İşlemler sırasında H180, H190 ve GIF-260 serisi endoskoplar kullanılmış. NBI'nın, WLE'ye göre

Tablo 2. EGGIM sınıflaması (4)

	ANTRUM		İNCİSURA	KORPUS	
	Küçük Kurvatur	Büyük Kurvatur		Küçük Kurvatur	Büyük Kurvatur
İntestinal metaplazi yok	0	0	0	0	0
Fokal (\leq %30)	1	1	1	1	1
Diffüz ($>$ %30)	2	2	2	2	2

Toplam skor 0-10 arasında değişmektedir. İntestinal metaplazi antrumda belirgin ise (a), korpusta belirgin ise (c) olarak belirtilir. Örneğin EGGIM 4a antrumda belirgin metaplaziyi gösterir ve çevresel gastrit ön planda düşünülür. EGGIM 4c ise korpusta belirgin metaplaziyi gösterir ve ön planda otoimmün gastrit düşünülür.

tanısal doğruluğu genel tabloda %11 arttırdığı görülmüş (NBI 94% vs. WLE 83%; $p < 0.001$). NBI'nin İM (%87 ve %53; $p < 0.001$) ve displazi tanısında (%92 ve %74) sensitivite oranını belirgin arttırdığı saptanmış. NBI'in tanısal doğruluk açısından ek yararı OLGA (Operative link on gastritis assesment) 3-4 için %25, OLGA 1-2 için %15 bulunmuş ($p < 0.001$). ROC eğrisi analizinde diffüz metaplazi tanısında EGGIM sınıflamasının tanı gücü yüksek [eğri altında kalan alan (AUC): 0.98] bulunmuş. OLGIM 3-4 hastaların tespitinde EGGIM için 5 değeri cut-off alındığındaki sensitivite %94.2 ve spesifite %95.2 bulunmuş. Sonuç olarak İM evrelemede random biyopsi yerine tanısal doğruluk oranı %90'ın üzerinde olan NBI ile hedeflenen biyopsiler önerilmiş. EGGIM, İM evrelemede histopatolojiyi beklemeden endoskopiste hızlı bilgi vermesi açısından önemli olarak değerlendirilmiş.

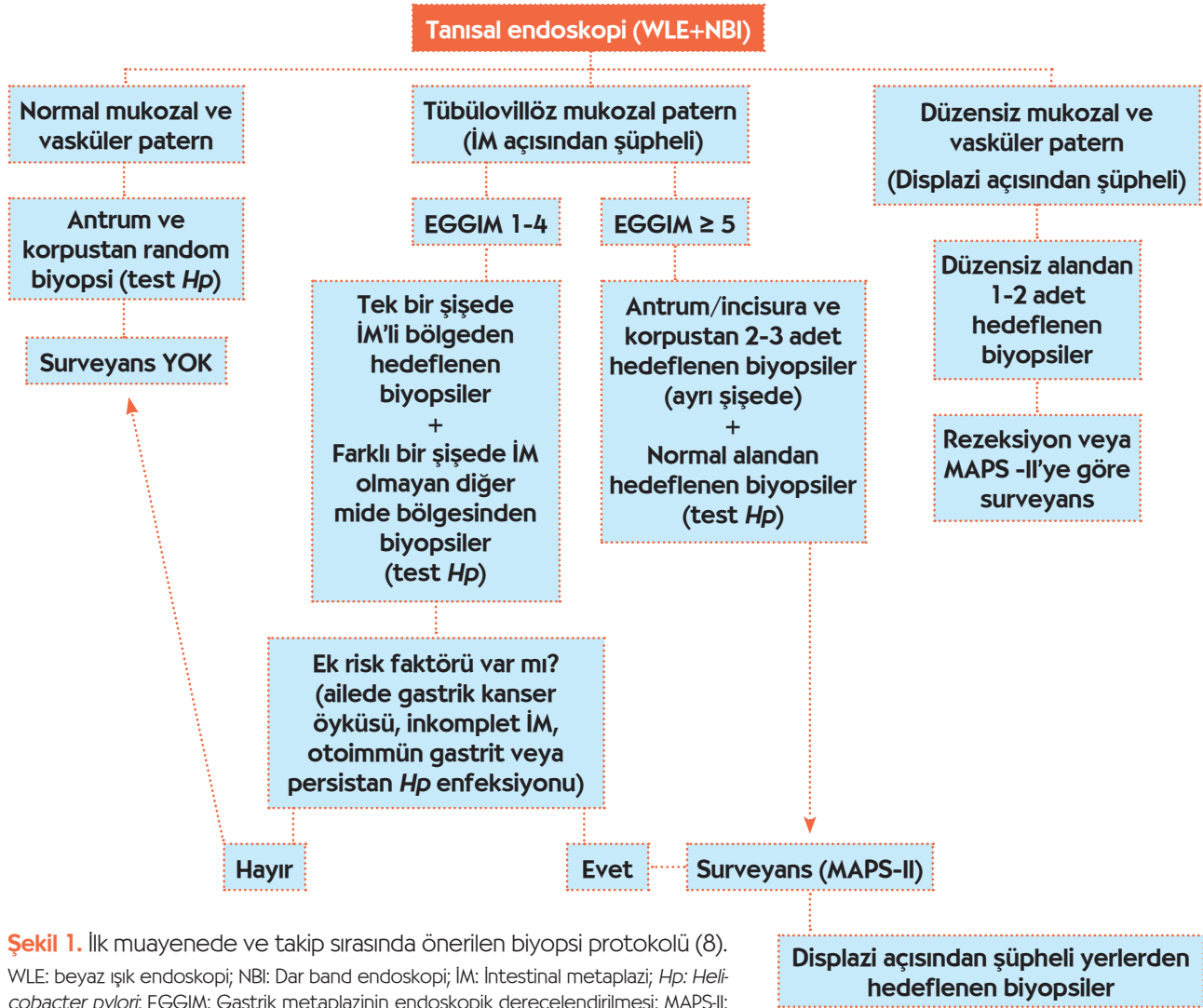
NBI ile incelemede İM ile uyumlu alanların dağılık yerleştiği ve arada çoğunlukla sağlam mukoza alanları olduğu görülmüştür. Random biyopsiler ile İM evrelemede overestimate ve underestimate ihtimali kaçınılmazdır. Dolayısıyla NBI ile hedefsel biyopsilerin İM derecelendirilmesinde ne kadar gerekli olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. EGGIM değeri cut-off 5 olarak alınarak tüm OLGIM 3/4 hastalar belirlenebilir, dolayısıyla gastrik kanser açısından yüksek riskli hastalar ayrılmış olur. Bu sınıflama sayesinde İM'li hastalara endoskopik biyopsisiz surveyans uygulanabileceği ve böylece endoskopik maliyetin düşürülebileceği öngörülmüştür.

Mevcut çalışmadaki eksiklikler; çalışma dizaynında öncelikle WLE sonrasında NBI inceleme yapılmıştır. Dolayısıyla gözlemci kör değildi ve bu durum NBI tanı oranını etkilemiş olabilir. Bu çalışmada da *H. pylori* için NBI ile (kriter: değişken vasküler dansite) tanısal doğruluk oranı %73 bulunmuş, dolayısıyla *H. pylori* tanısında histopatolojinin yerini koruduğu görülmüştür. Çalışmada vurgulanan bir diğer önemli nokta sınıflama için yapılacak incelemede light NBI'nin kullanılması

gerektiğidir, çünkü NBI'nin değerlendirmeyi zorlaştırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle 180 serisi skoplar ile değerlendirilmeyen 12 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmada önemli bir diğer nokta ise EGGIM skorunun sadece 1 endoskopist tarafından değerlendirilmiş olmasıdır, bu nedenle EGGIM sınıflaması için yeni çalışmaların gerekliliği doğmuştur (4).

2019 yılında ise EGGIM'in eksternal validasyonu için Esposito Gianluca ve ark. tarafından yapılan prospektif çok merkezli (2 merkez, Portekiz ve İtalya) çalışmada (kullanılan endoskoplar: GIF-H185 ve GIF-HQ190) 250 hasta (%62'si kadın ve medyan yaş ort: 55) çalışmaya dahil edilmiş. Tüm hastaların 3'ü hariç hepsinde NBI ile hedefsel biyopsiler alınmış. ROC eğrisi analizinde OLGIM 3-4 tanısında EGGIM sınıflamasının tanı gücü yine yüksek (AUC: 0.98, 95 %CI 0.93-0.98) bulunmuş. GİM, 114 hastada (%45.6) pozitif bulunmuş ve bunların %97.4'ü NBI-hedefsel biyopsiler ile tanı almış. Üç hastada GİM tanısı sadece random biyopsiler ile konmuş. OLGIM 3-4 hastaları belirlemek için Cut-off > 4 olarak alındığındaki sensitivite, spesifite ve pozitif olabilirlik oranı sırasıyla %89, %95 ve %16.5 bulunmuş. *H. pylori* pozitifliğinin veya foveolar hiperplazisinin EGGIM sınıflamasını anlamlı düzeyde etkilemediği görülmüş. Bu çalışma ile EGGIM sınıflaması ilk kez başka bir çalışma ile valide edilmiş (5).

2012 yılındaki Pimental ve ark. çalışmasındaki tip B paternin İM açısından doğruluk oranı %84, spesifitesi %80'dir. 2016 yılındaki çalışmada ise spesifite %92 olarak bulunmuştur. LBC'nin spesifiteyi arttırdığı düşünülmektedir. NBI açısından deneyimli gözlerde dahi yine de %5-15 oranında İM tanısı hatalıdır. İM ile en çok karışan durum ise foveolar hiperplazidir. Pimental'in belirttiğine göre endoskopik İM tanısında yanlış pozitiflerin %70'inde patolojik tanı foverolar hiperplazidir. Literatürde İM ile foveolar hiperplazinin NBI ile endoskopik ayrımı için ise herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (6).



Şekil 1. İlk muayenede ve takip sırasında önerilen biyopsi protokolü (8).
WLE: beyaz ışık endoskopi; NBI: Dar band endoskopi; İM: Intestinal metaplazi; Hp: *Helicobacter pylori*; EGGIM: Gastrik metaplazinin endoskopik derecelendirilmesi; MAPS-II: Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach.

GİM TANISINDA EGGIM mi, MAPPING BİYOPSİ mi?

2017 yılında James Buxbaum ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 112 hastanın analizinde GİM tanısında WLE, NBI ve mapping biyopsi karşılaştırılmış. Bu çalışmada GIF-H180 skoplar ve EVIS EXERA II Processor (Olympus America, Center Valley, Pa) kullanılmış. NBI sınıflaması olarak Pimental-Nunes ve ark.nın 2012 yılındaki sınıflaması (GİM görüntüsü: iyi sınırlı tübülovillöz veya çıkıntılı glandular pattern ve/veya light blue crest sign) kullanılmış. Hastaların 34'ünde (%30) GİM tanısı konmuş. NBI [22/34 (65%)] ve mapping biyopsi [26/34 (76%)], WLE'ye [10/34 (29%)] göre GİM tanısından daha başarılı bulunmuş ($p < 0.005$). Mapping biyopsi ile alınan biyopsi sayısı (n=5), NBI (n=2) veya WLE'ye (n=1)

göre daha fazladır. Bu çalışmaya göre mapping biyopsi alınmaz ise GİM'li hastaların %29'u, NBI ile inceleme yapılmaz ise de %18'i atlanmış olacaktı. Dolayısıyla bu iki yöntemin birbirini tamamladığı düşünülmektedir. Sonuç olarak NBI eşliğinde alınan hedefsel biyopsiler ile GİM tanısına daha az biyopsi ile ve daha yüksek ihtimal ile ulaşılabilindiği rapor edilmiş (7).

EGGIM SKORUNA GÖRE BİYOPSİ ÖNERİLERİ

Rodríguez-Carrasco Marta ve ark. (8) İM'li hastalar için "Hangi durumlarda biyopsi alınmalıdır?" sorusuna cevap olarak yazdıkları editoryal'da çeşitli senaryolar için önerdikleri biyopsi önerilerini yukarıdaki şekilde detaylıca anlatmışlardır (Şekil 1). Bu açıklamaya göre;

1. Mukoza normal ise yani EGGIM 0 ise ve *H. pylori* açısından test endikasyonu yok ise preneoplastik durumların ekarte edilmesi açısından random biyopsilerin alınmasına gerek yoktur. Ancak *H. pylori* açısından test endikasyonu var ise random biyopsiler önerilmiştir.
2. NBI ile Patern B izlendiğinde ve EGGIM 1-4 ise yani İM tek bir lokalizasyona sınırlı ise bu durumda İM açısından hedefsel biyopsiler yanında İM olmayan alandan biyopsiler alınarak hem OLGIM hesaplanmış ve hem de *H. pylori* test edilmiş olur. Böylelikle gastrit daha doğru değerlendirilmiş olur (foveolar hiperplazi nedeniyle EGGIM overstage'i veya şiddetli atrofi nedeniyle EGGIM substage'i ihtimali). *H. pylori* daha önceki çalışmalarda da her ne kadar endoskopik sınıflamayı etkilemiyor olsa da bu İM'li hastalar *H. pylori* eradikasyon tedavisinden fayda görmektedir. NBI eşliğindeki hedeflenen biyopsiler genellikle normal mukoza da içerdiği için *H. pylori* açısından ek biyopsi alınması önerilmemektedir.
3. NBI ile Patern B izlendiğinde ve EGGIM 5 ve üstünde ise diffüz İM mevcut ise antrum/incisura ve korpustan hedeflenen biyopsiler ayrıca metaplastik glandların *H. pylori* açısından kolonize olmaması nedeniyle normal mukozadan ayrıca biyopsi alınması önerilmiştir.

EGGIM ve GASTRİK KANSER İLİŞKİSİ

Marcos Pve ark.'nın çalışmasında EGGIM'in gastrik kanser açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesindeki yeri değerlendirilmiştir. Tek merkezli vaka kontrol çalışmasında 187 erken evre mide kanserli hastanın analizinde kontrol grubu ile kıyaslandığında EGGIM ≥ 5 hasta oranı daha fazladır (68.6% vs 13.3%, $p < 0.001$). Bu çalışma sonucunda EGGIM skoru arttıkça mide kanseri gelişme riskinin de arttığı ilk kez gösterilmiştir [EGGIM 1-4 (adjusted OR (AOR) 12.9, 95% CI 1.4-118.6) ve EGGIM 5-10 (AOR 21.2, 95% CI 5.0-90.2)]. Dolayısıyla gastrik kanser açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde histoloji dışında EGGIM de bu çalışma sayesinde kendini kanıtlamıştır (9).

EGGIM ve BLUE LIGHT IMAGING

Son olarak EGGIM sınıflamasının NBI'dan farklı olarak farklı bir sistem olan mavi ışık görüntüleme [blue light imaging (BLI)] sistemindeki (Fujifilm EG-760Z skop) güvenilirliği ve uygunluğu değerlendirilmiştir. R. Castro ve ark. tarafından 34 hastada gerçekleştirilen prospektif çalışmada NBI ile BLI arasında EGGIM intervallerini (EGGIM 0-4vs5-10) değerlendirmedeki uyum %84 olarak bulunmuştur. EGGIM skoru cut-off olarak 4 alındığındaki ilerlemiş GİM tanısındaki tanı gücü yüksek [AUC: 0.90 (95%CI: 0.79-1.0)] bulunmuştur. Sonuç olarak BLI, İM değerlendirmesinde NBI ile önemli ölçüde koreledir (10).

EGGIM SONRASI MAPS-II (MANAGEMENT of EPITHELIAL PRECANCEROUS CONDITIONS and LESIONS in THE STOMACH) KILAVUZU

Yenilenen 2019 yılındaki MAPS-II klavuzundaki önerilerde İM, atrofik gastrit ve neoplazi tanısı için yüksek rezolüsyonlu endoskop yanında mutlaka kromoendoskopi önerilmiştir. Ayrıca gastrik prekanseröz durumların tanısında ve evrenmesinde magnifiye veya non-magnifiye kromoendoskopi ile hedeflenen biyopsiler alınması önerilmiştir. Antrumda sınırlı hafif-orta derece atrofi izlenen hastalar için MAPS-II klavuzu surveyans önermemiştir. Ancak ailede gastrik kanser öyküsü varlığında, inkomplet İM var ise ve persistan *H. pylori* enfeksiyonu varlığında 3 yıl ara ile kromoendoskopik hedeflenen biyopsiler ile surveyans önerilmiştir. Diffüz İM'de ise 3yıl ara ile, ailede gastrik kanser öyküsü de var ise 1-2 yıl ara ile surveyans önerilmiştir (11).

SONUÇ

EGGIM, GİM'in biyopsisiz hızlı değerlendirilmesinde ve dolayısıyla erken mide kanseri açısından yüksek riskli hastaların belirlenerek endoskopik takibinde önerilen yeni bir sınıflamadır. Bu sınıflama ile değerlendirdiğimiz tüm çalışmalar genellikle referans ve NBI konusunda deneyimli merkezlerdir. Bu sınıflamanın kolaylığı ve yaygın kullanılabilirliği ile ilgili daha deneyimsiz merkezlerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ikinci jenerasyon NBI ve BLI gibi yeni teknikler ile daha çok çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Liu KS, Wong IO, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol* 2016;22:1311-20.
2. Song KH, Hwang JA, Kim SM, et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 2017;85:349-56.
3. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012;44:236-46.
4. Pimentel-Nunes P, Libânio 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.
5. Castro R, Libânio D, Galli G, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy* 2019;51:515-21.
6. Pimentel-Nunes P, Dobru D, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. White flat lesions in the gastric corpus may be intestinal metaplasia. *Endoscopy* 2017;49:617-8.
7. Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc* 2017;86:857-65.
8. Rodríguez-Carrasco M, Libânio D, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Where should gastric biopsies be performed when areas of intestinal metaplasia are observed? *Endosc Int Open* 2019;7:E1636-9.
9. Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libânio D, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *Gut* 2020;69:1762-8.
10. Castro R, Rodriguez M, Libânio D, et al. Reliability and accuracy of blue light imaging for staging of intestinal metaplasia in the stomach. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1301-5.
11. Pimentel-Nunes P, Libânio 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.



JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Düşünmek kolaydır, yapmak zordur.
Dünyada en güç olan şey de düşünülünü yapmaktır.