

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEMİZDEKİ GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİLİ
HASTALARDA TAKİP SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Sabiye ŞAHİN KESKİN

TRABZON-2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HASTANEMİZDEKİ GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİLİ
HASTALARDA TAKİP SONUÇLARI

Uzmanlık Tezi

Dr. Sabiye ŞAHİN KESKİN

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Mehmet ARSLAN

TRABZON-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime katkısı olan değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, manevi destekleri için aileme ve çocuklarıma teşekkür ederim.



ÖZET

HASTANEMİZDEKİ GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİLİ HASTALARDA TAKİP SONUÇLARI

Mide kanseri etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir. İntestinal tip mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin, kronik gastrit, atrofi, intestinal metaplazi (İM), displazi ve karsinom şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Bu tür premalign lezyonlara sahip hastaların saptanması ve takip edilmesi ile ilerlemiş öncü lezyonların ve mide kanserinin erken teşhisi ve tedavisi mümkün olmaktadır. Çalışmamızda intestinal metaplazinin hastanemizdeki izlem sonuçlarını saptamayı amaçladık.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na 2004-2013 yılları arasında başvuran ve herhangi bir nedenle gastroskopi yapılarak, alınan biyopsi materyalinden patolojik inceleme ile gastrik İM tanısı konmuş olan 18-79 yaş aralığındaki 468 hasta değerlendirilerek kontrol gastroskopisi ve biyopsi sonucu bulunan 58'i kadın ve 56'sı erkek olmak üzere 114 hasta dahil edildi. Olguların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların takip süresi 12 ile 150 ay arasında değişmekte ve ortalama değeri $33,5 \pm 2,2$ aydı. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patoloji sonuçları İM tipi, İM'nin lokalizasyonu, İM'ye eşlik eden patoloji, Helikobacter pilori enfeksiyon ve atrofi varlığı açısından incelendi.

Sonuçta, çalışmaya alınan 114 hastadan gastrik ülserli fokal İM mevcut olan bir hastada 1 yıl içinde adenokarsinom ve 1 hastada da 27 ay sonra displazi geliştiği görüldü. Diğer hastalarda displazi ya da karsinom görülmedi. İM tipi, İM lokalizasyonu ve İM'ye eşlik eden patoloji ile Hp varlığı, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. İM tipi ve İM lokalizasyonunda ilerleme olan grubun kontrol endoskopisi atrofi varlığı açısından incelendiğinde bu grup hastada daha fazla atrofi olduğu görüldü. İM'ye en sık antrumda rastlandı. Kontrol endoskopisinde karsinom saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrum ve korpusta yaygın olduğu, kontrol endoskopisinde displazi saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrumda olduğu görüldü. Kontrol endoskopileri 12 ay, 13-24 ay ve 24 aydan sonra yapılan hastalarda İM tipi ve İM'ye eşlik eden patoloji açısından karşılaştırıldığında

anlamalı fark tespit edilemedi, fakat İM lokalizasyon değişimi açısından incelendiğinde anlamalı fark tespit edildi; İM lokalizasyonunda ilerlemenin en fazla 13-24 ay kontrol endoskopilerde saptandığı görüldü. Endoskopik görünümü normal olmasına karşın 2 hastada alınan biyopside İM varlığı tespit edildi.

Bu çalışmada hastanemizde İM tanısı konmuş 468 hastanın %71'inin izlem dışı olduğu ve hastaların yetersiz takip edildiği görüldü. Bu durumun muhtemel hasta – hekim iletişim eksikliği ve hastanın İM hakkında yetersiz bilgilendirilmesi nedenli olduğu düşünülebilir. Yaygın İM ve atrofi saptanan hastaların izlem sürelerinin yetersiz olmasına karşın kanser riski açısından periyodik takip edilmesi gerektiği dşnld.

SUMMARY

FOLLOW-UP RESULTS IN PATIENTS WITH GASTRIC INTESTINAL METAPLASIA IN OUR CLİNİC

Precancerous stomach lesions are the most frequently blamed factors in gastric cancer etiology. The chain of events in intestinal-type gastric carcinogenesis are considered to be in the form of chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia (İM), dysplasia and carcinoma. Early diagnosis and treatment of precursor lesions and gastric cancer are possible with the identification and follow-up of patients with such premalignant lesions. We aimed to determine the following results of intestinal metaplasia in our clinic.

468 patients aged between 18-79 years who applied to the Gastroenterology Department of Karadeniz Technical University between 2004 and 2013 and who were undergone gastroscopy with any reason and diagnosed with gastrointestinal metaplasia by pathological examination were evaluated. 114 patients, 58 female and 56 male, who had control gastroscopy and biopsy results were met inclusion criteria in the study. The results of these cases were evaluated retrospectively. The age, gender and pathology results of the patients were evaluated in terms of IM type, IM localization, pathology accompanying IM, presence of helicobacter pylori (Hp) infection and atrophy.

In conclusion, one patient with gastric ulcer who had focal IM, had adenocarcinoma within 1 year and one patient developed dysplasia after 27 months. Neither dysplasia nor carcinoma were seen in other patients. There was no significant relationship between IM type, IM localization and pathology accompanying IM; and presence of Hp, age and gender. When control endoscopy of the group with the progression of IM type and IM localization was examined in terms of presence of atrophy, it was seen that patients in this group had more atrophy . IM was most commonly found in antrum. It was seen that IM was common in antrum and corpus in the first endoscopy of the patient who was diagnosed with carcinoma in the control endoscopy, and that IM was found in antrum in the first endoscopy of the patient who was diagnosed with dysplasia in the control endoscopy. No statistically

significant difference was found between patients who were applied control endoscopy after 12 months, 13-24 months and 24 months when compared in terms of IM type and pathology accompanying IM, however, there was a significant difference when examined in terms of changes in IM localization. Progression in IM localization was found to be detected more in control endoscopies after 13-24 months. Although the endoscopic appearance was normal, the presence of IM was confirmed in the biopsy specimens taken from 2 patients.

In this study, it was observed that 75% of 468 patients diagnosed with IM in our clinic were out of follow-ups and that the patients were followed-up inadequately. This situation can be considered to be caused by potential lack of communication between the patient and the physician and by insufficient informing of the patient about IM. Although the follow-up periods of the patients diagnosed with diffuse IM and atrophy were insufficient, it was thought that patients should be periodically followed-up in terms of risk of cancer.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Mide Kanseri	3
2.2.Mide Kanseri Risk Faktörleri	8
2.2.1. Çevresel Faktörler	9
2.2.2. Konakçıya Ait Faktörler	12
2.2.3. Genetik Faktörler	13
2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları.....	15
2.3.1. Kronik Gastrit	15
2.3.2. Atrofik Gastrit.....	17
2.3.3. İntestinal Metaplazi.....	17
2.3.4. Gastrik Epitelyal Displazi.....	21
3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Alcain Blue
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APC	: Adenomatosis Polyposis Coli
CAGPAI	: Cag-Pathogenicity İsland
DCC	: Deleted in Colorectal Carcinomas
DDD	: Düşük Dereceli Displazi
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EMK	: Erken Mide Kanseri
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESGE	: Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti
FAP	: Familyal Adenomatöz Polipozis
HID	: High İron Diamin
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinoma
HP	: Helicobacter Pylori
IM	: İntestinal Metaplazi
INOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
LOH	: Heterojenite Kaybı
MLST	: Multilocus Sequence Typing
MSI	: Mikrosatellit İnstabilitesi
MUC	: Müsin Core Protein

NO	: Nitrik Oksit
NSAI	: Non-Steroid Antiinflamatuvar
NSH	: Normal Stem Hücreler
OLGA	: Operative Link on Gastritis Assessment
PAS	: Periodik Asit Schiff
RB1	: Retinoblastoma
SPEM	: Spasmolytic-Polypeptide Expressing Metaplasia
TFF	: Trefoil Faktör
UICC	: The International Union Against Cancer
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YDD	: Yüksek Dereceli Displazi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Japon Sınıflaması	6
Tablo 2. Borrmann Sınıflaması	6
Tablo 3. Tnm Evrelemesi (2010).....	8
Tablo 4. Mide Kanserinde Risk Faktörleri	9
Tablo 5. Sydney Sınıflaması	16
Tablo 6. OLGA Evrelemesi.....	17
Tablo 7. İntestinal Metaplazi Tipleri Arasındaki Farklar	19
Tablo 8. Gastrointestinal Epiteyal Neoplazi-Viyana Sınıflaması	22
Tablo 9. Who Sınıflaması (Esge Kılavuzundan Adapte Edilmiştir)	22
Tablo 10. İM Lokalizasyon, İm Tipi Ve Eşlik Eden Patoloji İlerleme-Gerileme- Değişiklik Yok Gruplarının Kontrol Endoskopi Yapılış Zamanına Göre Değişim Oranları Ve Kişi Sayıları	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Correa'nın Mide Karsinogenez Piramidi.....	5
Şekil 2. Erken Mide Kanserinin Makroskopisi.....	5
Şekil 3. Borrmann Sınıflaması.....	7
Şekil 4. Midenin Anatomik Bölgeleri.....	7
Şekil 5. Gastrik Biyopsi Haritalama Protokolü	20
Şekil 6. Cinsiyet Dağılımı.....	24
Şekil 7. İm Tipi Açısından İlk ve Kontrol Endoskopi Sonuçlarının Karşılaştırılması	25
Şekil 8. İlk ve Kontrol Endoskopide İM Tipi Değişiklik Oranları	25
Şekil 9. İM Lokalizasyonu Açısından İlk ve Kontrol Endoskopi Sonuçlarının Karşılaştırılması	26
Şekil 10. İlk Ve Kontrol Endoskopide İM Lokalizasyonu Değişim Oranları.....	26
Şekil 11. İM'ye Eşlik Eden Patoloji Açısından İlk ve Kontrol Endoskopi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	27
Şekil 12. İlk ve Kontrol Endoskopide İM'ye Eşlik Eden Patoloji Değişim Oranları	27
Şekil 13. Atrofi Varlığı Açısından İlk ve Kontrol Endoskopi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması	27
Şekil 14. Hp Enfeksiyonu Varlığı Açısından İlk ve Kontrol Endoskopi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	28
Şekil 15. İM Tipi Değişim Grupları ile Hp Enfeksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki ..	28
Şekil 16. İM Tipi Değişim Grupları ile Atrofi Varlığı Arasındaki İlişki.....	29
Şekil 17. İM Tipi Değişim Grupları ile Yaş Ve Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	29
Şekil 18. İM Lokalizasyon Grupları ile Atrofi Varlığı Arasındaki İlişki	30
Şekil 19. İM Lokalizasyon Grupları ile Hp Enfeksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki ..	31
Şekil 20. İM Lokalizasyon Grupları ile Yaş Ve Cinsiyet Arasındaki İlişki	31
Şekil 21. İM'ye Eşlik Eden Patoloji Grupları ile Atrofi Varlığı Arasındaki İlişki....	32
Şekil 22. İM'ye Eşlik Eden Patoloji Grupları ile Hp Enfeksiyonu Varlığı Arasındaki İlişki	32
Şekil 23. İM'ye Eşlik Eden Patoloji Grupları ile Yaş ve Cinsiyet Arasındaki İlişki.	33

1. AMAÇ VE KAPSAM

Gastrik kanserler, dünya genelinde dördüncü en sık görülen kanserlerdir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırayı temsil etmektedirler (1). Çoğunlukla hastalık ileri evrelere ulaşana dek semptomların görülmemesi ve ya sadece belli belirsiz semptomların varlığı nedeni ile tanı sırasındaki küratif tedavi seçenekleri genellikle sınırlı kalmaktadır (2). Gastrik kanserin tedavi edilebilir evrelerde saptanabilmesi, morbidite ve hayatta kalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlar (3). Gastrik kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü, gastrik mukozada premalign değişikliklerin varlığıdır (4). Bu lezyonlar, intestinal tip gastrik karsinomlara yol açtığı, geniş kabul gören bir modelin parçalarıdır. Correa'nın mide karsinogenez kaskadı olarak bilinen bu çok basamaklı gastrik karsinogenez modelinde Helicobacter pylori(Hp) gastrik mukozanın kronik inflamasyonuna yol açarak, ilerleyen yıllar içinde atrofik gastrit, İM ve displazi gibi premalign evrelerden geçilerek gastrik adenokarsinomlara doğru ilerlenmesine neden olur (4,5). Bu premalign lezyonların izlenmesi, başlangıcı ve zaman aralığı protokolleri hakkında yayınlar sınırlı olduğundan; eldeki yayınların birçoğu retrospektif ve az sayıda gruplar üzerindedir. Bu tür premalign lezyonlara sahip hastaların saptanması ve takip edilmesiyle, ilerlemiş öncü lezyonların ve mide kanserlerinin erken teşhisi ve tedavisi mümkün olabilecektir. Atrofik gastrit için gastrik kansere ilerleme oranları, yıllık %0'dan %2'ye değişmektedir. Ancak intestinal metaplazi ve displazi için gastrik kansere ilerleme oranları sırası ile yılda %0'dan %10'a ve %0'dan %73'e varan geniş bir aralıkta seyretmektedir (6). Tarama ve izlem çalışmalarının yapıldığı Japonya'da erken dönemde kanser yakalama oranı %50'nin üzerinde ve bu olgularda 5 yıllık yaşam %90'dır. Buna karşılık tarama ve izlem çalışmalarının yapılmadığı ülkelerde İngiltere örneğinde görüldüğü gibi mide kanser tanısı konulan hastalarda 5 yıllık yaşam %5'in altındadır (7).

Çalışmamızda premalign lezyonlardan intestinal metaplazinin hastanemizdeki izlem sonuçlarını saptamayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda, Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalına 2004-2013 yılları arasında başvuran ve gastroskopi yapılarak, alınan biyopsi materyalinden patolojik inceleme ile gastrik intestinal metaplazi tanısı almış olan 18-79 yaş aralığındaki 468 hasta değerlendirildi.

Mide ve/veya özefagus cerrahisi geçiren hastalar, daha önceden ya da intestinal metaplazi ile eş zamanlı bildirilen malignitesi olan hastalar ve kontrol endoskopisi 1 yıldan önce yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza, kontrol gastroskopisi ve biyopsi sonucu bulunan 114 hasta dahil edildi, hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Kanseri

Mide kanseri, dünyada yaygın olarak görülen multifaktöriyel ve kompleks bir malign hastalıktır (8). Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların (Hp) rol oynadığı birkaç malign hastalıktan biridir (9).

Mide kanseri insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir (10). Özellikle düşük ve yüksek risk bölgelerinde görülme oranları arasında 10-20 kata kadar fark bildirilmiştir (11,12). Yüksek riskli bölgeler içinde Batı Asya, Güney Amerika, ve Batı Avrupa yer alırken, düşük riskli bölgeler Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güney Batı Asya'dır. Asya ülkelerinde yüksek insidans ve mortalite oranlarıyla gözlenen mide kanserlerinde diyetle ilgili faktörlerin, özellikle tuzlu ve nitratlı besin tüketiminin birincil sorumlu olduğu düşünülmektedir. Nitratlar, önce nitrite ve sonunda nitrozaminlere dönüşerek önce intestinal metaplaziye daha sonra özellikle NaCl varlığında kansere neden olmaktadır (4,10).

Mide kanserlerinin %95'i mukus üreten gastrik mukoza hücrelerinden köken alır. Lenfoma, karsinoid, leiomyosarkoma, gastrointestinal stromal tümörler ve yassı hücreli tümörler geri kalan %5'ten sorumludur.

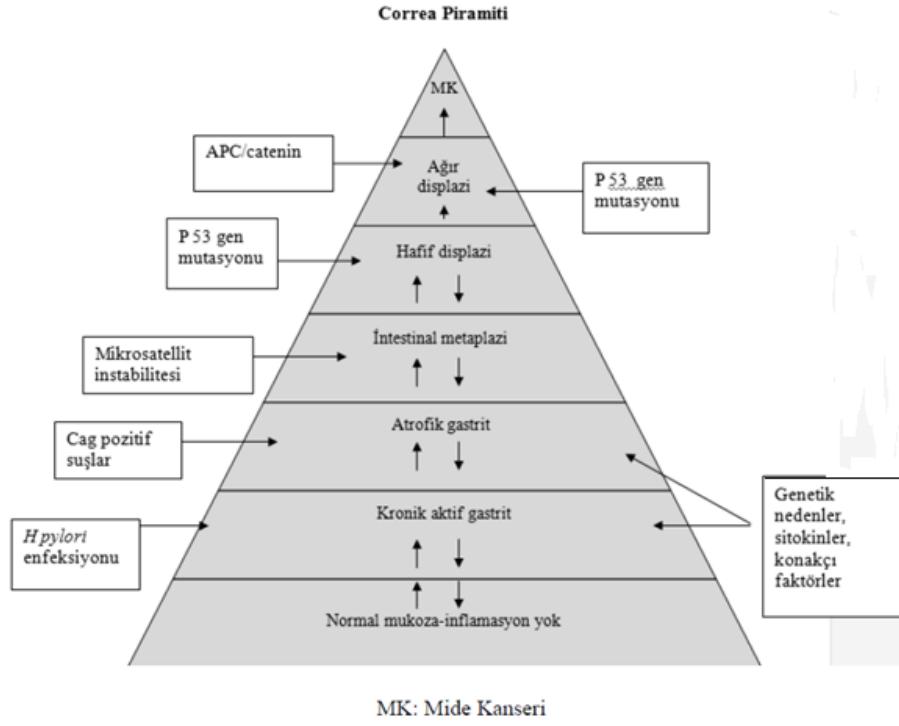
Makroskobik olarak mide adenokanserleri ülseratif (%75), polipoid (%10), skiröz (%10) ve süperfisyal (%5) olarak sınıflandırılır (13).

Mide kanseri histolojik olarak Lauren sınıflandırmasına göre intestinal tip (iyi differansiye) ve diffüz tip (undifferansiye) olarak sınıflandırılır (14). Bu iki grup ayrı klinik ve patolojik özellikler gösterir.

Diffüz tip (undifferansiye) mide kanserinde ana sebep, genetik olaylar olup, bunlardan en önemlisi E-cadherin adı verilen interselüler adhezyon molekülünde (CDH1) mutasyonlar olmasıdır. CDH1 gen mutasyonu, 16q22.1 kromozomunda lokalizedir. CDH1 gendeki somatik mutasyonlar, sporadik diffüz mide kanserinde %40-83 arasında bulunmaktadır. Bir çalışmada, CDH1 değişikliği (yapısal değişiklikler: örneğin; mutasyonlar veya heterozigosit kaybı ve epigenetik değişiklikler), diffüz kanserlerde %34, intestinal tip kanserde %26 oranında bulunmuştur (9). CDH1 gen, mide kanseri oluşumunda tümör supresor gen ve onun inaktivasyonu şeklinde etki yapar. Diffüz tip mide kanserinde hücreler arasında interselüler bağlantılar olmadığından glandüler yapılar izlenmez ve bu nedenle diffüz

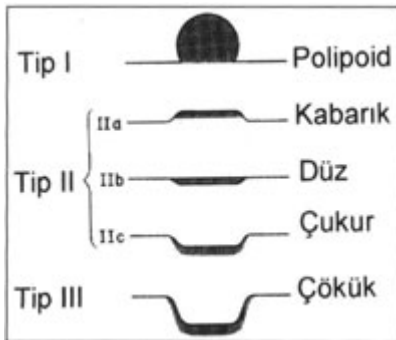
tipde kitle ve infiltrasyon yapma eğilimindedir. Daha fazla metastatik özelliğe sahip kanserler olup, hızlı progresyon ve kötü prognoza sahiptir. 50 yaş altı kadınlarda daha sık görülür. Bu tümörler transmural ve lenfatik yayılım eğilimindedir (10,15). Mide duvarını daha fazla invaze eder, bazen distal özofagus ve duodenuma da invaze olabildiği gibi, bazen de linitis plastikaya neden olur. İntestinal kanserler gibi, Hp ile indüklenebilir. Ancak intestinal tip mide kanserinde görülen preneoplastik değişiklikler, diffüz tip mide kanserinde görülmez.

İntestinal tip mide kanseri genelde Hp ile ilişkilidir ve prognozu diffüz tip mide kanserine göre daha iyidir. Yüksek riskli mide kanseri bulunan toplumlarda daha sık, düşük riskli toplumlarda daha az oranda görülür. İleri yaşta ve erkeklerde sık görülür (13). Genelde, sporadik olup, heredite, diyet, sigara alışkanlığı, alkol kullanımı gibi çevresel faktörler ile ilgilidir. Son birkaç dekatta sıklığı giderek azalmaktadır. Önemli bir risk faktörü, gastrik mukozada premalign değişikliklerin varlığıdır (4). Hp, infant veya erken çocukluk döneminde alınmasına rağmen, kanser 4. ve daha sonraki dekatta görülür. Correa kaskadı olarak isimlendirilen bir kaskad mevcut olup, kronik aktif non-atrofik gastrit →multifokal atrofik gastrit →intestinal metaplazi (genelde komplet) →displazi ve invaziv kansere gidiş olur (4,5) (Şekil 1). İntestinal tip kanserler genelde, ülseratif kitle halinde, incisura angularis'te veya buraya komşu antrum veya korpusta lokalizedir.



Şekil 1 Correa'nın mide karsinogenez piramidi.

Erken mide kanserlerinde (EMK) tümör, mukoza veya submukoza içinde sınırlıdır. Genelde şikâyet yoktur, erken dönemde ancak %5-40'ı yakalanabilmektedir. EMK, Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti tarafından, 1963 yılında, regional lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza veya submukozaya sınırlı mide adenokarsinomu (T1Nx) şeklinde tanımlanmıştır (16). Bugün ise, cerrahi tedavi sonrası, olumlu bir prognozu olan ve batılı araştırmacılar (17) ve Japon cerrahlar (16) tarafından 5 yıllık sağ kalım oranının %90'dan fazla olduğu bildirilen bir hastalık kavramı olarak bilinmektedir. Erken mide karsinomları Japon sınıflamasına göre makroskopik olarak 3 tipe ayrılır (18) (Şekil 2) (Tablo1):



Şekil 2 Erken mide kanserinin makroskopisi

Tablo 1 Japon Sınıflaması

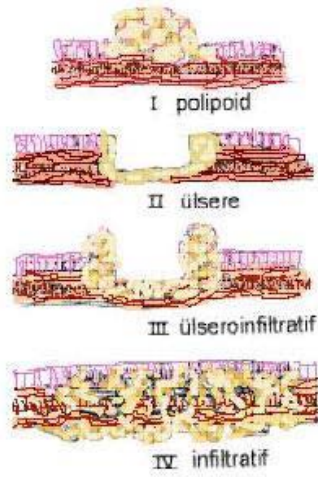
Tip I	Tümör mide mukozasından lümeneye doğru bir kabarıklık oluşturmaktadır. Tümör polipoid, nodüler veya villöz görünümde olabilir. Ip : Pedinküle Is : Sesil
Tip II	Tümör mukoza yüzeyinden kabarık, çökük veya aynı hizada olabilir. II a : Tümör lümeneye doğru hafif bir kabarıklık gösterir (elevated) II b : Tümör çevre mukoza yüzeyi ile aynı düzeydedir (flat) II c : Tümör çevre mukoza yüzeyine göre çöküktür (depressed)
Tip III	Görünüm olarak kronik peptik ülserle benzer (ülserle). Tümör ülserin kenarındadır veya altındadır.

Tip I ve tip IIa genelde iyi diferansiyedir, tip IIb ve IIc'de orta ve değişik derecede diferansiye histolojik tip sıklıdır. Tip III'de az diferansiye histolojik tip daha sıklıdır. Yüzde onunda rezeksiyon sonucunda lezyonun multisentrik olduğu görölmektedir (Japonya %8, Avrupa %0-15). Multisentrik lezyonlar genellikle midenin 1/3 distalinde, daha çok erkeklerdedir (18). Mide kanserleri en sıklı antrum (%60-70) ve küçük kurvatur yerleşimlidir. Ancak son zamanlarda kardiya tümörlerinde artış görölmektedir. ABD'de bu oran %40'a kadar çıkmaktadır. Hastaların %9-10'unda tüm mide tutulmuş olup bu durum linitis plastika olarak adlandırılır. Linitis plastika, submukoza boyunca diffüz yayılım gösteren, desmoplastik reaksiyonlu agresif tümörlerdir, prognozu kötüdür.

İleri evre mide kanserinde tümör submukozayı aşmış, muskularis propria veya serozayı infiltre etmiştir, çoğu zaman lenf ganglionları tutulumu olmaktadır. Makroskopik olarak bu tip karsinomlar Borrmann sınıflaması ile 4 tipte incelenir (19) (tablo2) (Şekil 3):

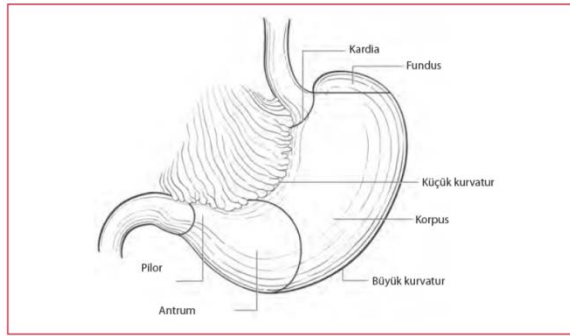
Tablo 2 Borrmann sınıflaması

Tip I	Etraf mukozadan keskin sınırlarla ayrılmış polipoid tümörler
Tip II	Kenarları kabarık ve keskin sınırlı ülserle karsinomlar
Tip III	Etrafındaki mide duvarını infiltre eden, sınırları belirsiz ülserle karsinomlar
Tip IV	Diffüz infiltratif karsinomlar



Şekil 3 Borrmann sınıflaması

Kullanılan bir diğer evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve the International Union Against Cancer (UICC) tarafından geliştirilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) evreleme sistemidir (20) (tablo 3). Tümör evresi tümörün boyutuna bakmaksızın invazyon derinliğine, nodal evre tutulan lenf nodu sayısından ziyade primer tümöre uzaklığına göre belirlenir.



Şekil 4 Midenin anatomik bölgeleri

Tablo 3 TNM Evrelemesi (2010)

TÜMÖR (T)	
TX	Primer tümör belirlenemez
T0	Tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör lamina propria, muscularis mukoza ya da submukozaya invaze T1a : Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze T1b : Tümör submukazaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze*
T3	Tümör visseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeksizin subserozal bağ dokuya infiltre **,***
T4	Tümör visseral periton ya da komşu yapılara invaze T4a :Tümör visseral peritona invaze T4b : Tümör komşu yapılara invaze
BÖLGESEL LENF NODU (N):	
Nx	Bölgesel lenf nodu belirlenemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 adet bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
N2	3-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
N3	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı mevcut N3a :7-15 adet bölgesel lenf nodu metastazı mevcut N3b :16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
UZAK METASTAZ (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Not: *Tümör, muskularis propriaya infiltre olarak gastrokolik ya da gastrohepatik bağ dokusu veya küçük/ büyük omentuma kadar uzanabilir ve bu yapıları kaplayan visseral periton perforasyonu olmadan ilerleyebilir. Bu durumda tümör T3 olarak sınıflandırılır. Eğer gastrik ligamanı örten visseral periton veya omentumda perforasyon varsa, tümör T4 olarak sınıflandırılmalıdır.**Midenin komşu yapıları, dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek üstü bezi, ince barsak ve retroperitondur. ***Duodenum ya da ösofagusa intramural uzanım, mide dahil olmak üzere bu bölgelerde meydana gelen en büyük invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

2.2 Mide Kanseri Risk Faktörleri

Mide kanserinde birçok risk faktörü mevcut olup, bunlar Tablo 5’de belirtilmiştir. Patogenezde; genelde, çevresel faktör (Hp), genetik yatkınlık ve diğer faktörler rol oynar (8,9).

Tablo 4 Mide Kanserinde Risk Faktörleri

Genetik faktörler	Çevresel faktörler	Diğer
Cinsiyet	Hp	Gastrik adenomalar
FAP	EBV	Subtotal gastrektomi(>20 yıl)
Lynch II	Nitritler	Barrett's özofagus
Genetik	Aşırı alkol tüketimi	Hamartomlar, Hiperplastik polipler
(e-cadherin-CDH1 mutasyonu)	Diyet	Menetrier hastalığı
IL1β polimorfizm	Düşük fiber alınımlı, sebze ve meyve	Kronik atrofik gastrit
Stem hücreler	Antioksidan tüketimi	Pernisiyöz anemi
Peutz- Jegher Sendromu	(askorbik asit, karoten, folat ve tokoferol)	Gastrik metaplazi, High grade displazi
	Sigara (kardia adenokanseri)	Bening gastrik ülser
		Fundalgland polipler

2.2.1. Çevresel Faktörler

Helikobakter Piloni ile Enfeksiyon Uluslararası kanser araştırma ajansı Helicobacter pilori (Hp) enfeksiyonunu 1. grup kanserojen kabul etmiştir (22). Hp primer olarak çocukluk çağında kazanılmış ve hayat boyu devam eden kronik gastrit ile ilişkilendirilmiştir (11). Hp enfeksiyonu bulunan kişilerde gastrik kanser riskinin, Hp enfeksiyonu olmayan insanlara göre daha fazla olması ve yine Hp enfeksiyonu bulunan kişilerde, yıllar sonra gastrik kanser görülme riskinin artması, Hp ile gastrik kanser arasındaki ilişkinin araştırılmasına neden olmuştur. Hp ile enfekte olan insanların neden sadece bir kısmında gastrik kanser geliştiği konusunda yapılan çalışmalarda ise, ilave faktörlerin (genetik, beslenme vs.) etken olabileceği düşünülmüştür (11). Hp, intestinal tip ve diffüz tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp'nin kanser yapma etkisi, yaklaşık %1 oranındadır (23). Hp'nin 4 major virülans faktörü vardır. a) CagA, b) cagPAI (cag-pathogenicity island), c) VacA ve d) diğer membran proteinleridir (OMPs). CagA, onkoproteindir. CagA'nın, vacAs1m1 ve CagA genindeki EPIYA Eastern motifi, virülans faktörlerdir(24).

Farklı Hp suşları arasında mide kanseri açısından, farklılıklar mevcuttur. CagPAI çok virülandır. CagA ve vacA s1 ve vacA m1 virülans faktörünü taşıyan suşlarda, şiddetli gastrit, prekanseröz lezyonlar ve kanser riski daha fazladır. CagA,

E-cadherin'in proteolitik kırılmasına neden olur. İntestinal farklılaşmayı olumsuz etkiler. Kanserin hücrel kökeninin araştırıldığı Hp ile enfekte edilmiş fare modellerinde yapılmış çalışmalarda kanserin önceden inanıldığı gibi doku kök hücrelerinden değil dolaşan kemik iliği kökenli kök hücrelerinden kaynaklandığı sonucuna ulaşılmıştır (25). Hp varlığında, midede kemik iliğinden dönüşen hücreler, mide mukozasına yerleşmekte ve gastrik epitel hücrelere dönüşmektedir. Hp, CagA yoluyla growth faktor reseptörlerini aktive eder, proliferasyonu artırır, apoptozisi inhibe eder, angiogenesis ve invazyonu artırır (22).

Hp, üreaz aracılı myozin II aktivasyonu yolu ile, üreaz, proteaz, fosfolipaz, amonyum ve asetaldehid salgılayarak gastrik mukozal bariyeri bozar. Hp, reaktif oksijen yapımını ve nitrojen suşlarını indükler. Konakçının antioksidan savunma mekanizmalarını süprese eder ve oksidatif DNA hasarına neden olur. Endojen DNA hasarını artırarak, DNA'da nükleer ve mitokondrial mutasyon ve onarım aktivitesinde azalma yaparak, aberan DNA metilasyonu gelişerek, gastrik karsinogenezisin gelişmesine neden olur. Nitrik oksit (NO), mutajenik olup, epitelyal hücrelerin DNA'sında anormalliklere neden olur. Hp enfeksiyonunda, indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) oluşumu, kansere gidişte önemli rol oynamaktadır. iNOS, mide kanserinde ve displastik hücrelerin sitoplazmasında bulunmuştur. Böylece, oksidatif nitrozatif stress, kansere gidişte rol oynar. MLST (multilocus sequence typing) ile Hp'de 7 fenotip (Avrupa, Kuzey Amerika, Batı Afrika, Güney Afrika, Asya-Hindistan, Bangladeş, Thailand, Malezya, Avustralya ve Doğu Asya) saptanmıştır. Bu fenotiplerin, farklı davranış özellikleri mevcuttur(24). Konağa ait genlerde IL-1 beta polimorfizminin saptanması da Hp ile enfekte kişilerde artmış karsinom riskiyle ilişkilidir (26).

Diyet

Tuz ve tuzlanmış ürünler: Yüksek tuz alınımı, aşırı tuzlanmış balık, tütülenmiş et ve tuzlanmış sebzeler, mide kanser riskini arttırır. Hp ve tuzun beraber sinerjistik etkisi vardır. Tuzdan zengin gıdalar, Hp enfeksiyon olasılığını da arttırmaktadır (8).

Nitrik Oksit (NO) : Diyet, sigara, diğer çevresel faktörlerdeki NO-nitrozo bileşikleri, midede prekanseröz gastrik lezyonların artmasına neden olur. EPIC

(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) çalışmasında, nitrat ve nitrit bileşiklerinin alınımı ile mide kanseri arasında ilişki görülmezken, endojen N-nitrozo bileşikleri yapımı ile non-kardia kanser arasında ilişki bulunmuştur (27).

Non-kardia gastrik kanserlerde, kırmızı ve işlenmiş et alan Hp pozitif bireylerde artmış risk saptanmıştır. 2015 de dünya sağlık örgütü tarafından işlenmiş etler 1. Grup kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (28). Kızartmalar, işlenmiş et, alkol ve balığın fazla, A vitamini, sebze, meyve ve sütün az bulunduğu diyetlerde artmış mide kanseri riski olduğu pek çok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (29-31).

Sebze ve meyve tüketilmesi, mide kanseri oluşumuna karşı koruyucudur. Diyetle narenciye meyvelerinin düşük olması, yüksek mide kanseri insidansı ile birlikte. Diyetle C vitamini bulunması, karsinojenik N-nitrozo bileşiklerinin azalmasına neden olur. Pişirilmiş sebzeler, pişirilmemiş sebzeler kadar koruyucu etki göstermez. Diyetle fiber, diffüz mide kanserini önlerken, intestinal tipte önleyememektedir (24). Folat ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler vardır (32).

Obezite

Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg/m² olanlarda artmış mide kanseri riski vardır. BMI artışı ile mide kanseri riski doğru orantılıdır. Sigara 1.53 kat ve özellikle erkeklerde daha fazla risk oluşturur (8).

Sosyoekonomik Durum

Distal gastrik karsinomalar, düşük sosyoekonomik bölgede yaşayanlarda, proksimal gastrik kanserler ise yüksek sosyoekonomik bölgede yaşayanlarda daha sık görülmektedir (24).

Gastrik Cerrahi

Cerrahiden 15-20 yıl sonra mide kanseri gelişme riski artmaktadır. Geçmişte kişiye uygulanmış Billroth II ameliyatında, Billroth I'e göre mide kanseri riski daha fazladır. Alkali safra ve pankreas sıvısının midede regurjitasyonu sorumlu tutulmaktadır. Radyoterapi alanlarda (testis Ca, Hodgkin lenfoma, çocukluk çağı kanserleri) mide kanseri daha sık görülmektedir (24).

Epstein- Barr Virus

Dünyada %5-10 oranında mide kanseri, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile birlikte görülür. Ancak EBV' nin nasıl kanser yaptığı bilinmemektedir. Genelde, EBV'ye bağlı mide kanseri, erkeklerde, midede kardiada veya postop dokuda, lenfostik infiltrasyon, düşük lenf nod metastazı, daha iyi prognoz gibi özelliklere sahiptir (33). EBV ile ilişkili birkaç gen (EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0 ve BARF1), mide kanserinde ekspresyona uğramaktadır. EBV'nun rolü net olarak belli değildir (24).

Sigara Kullanımı

Mide kanseri gelişiminde sigara önemli risk faktörlerindedir (34). Bir kısım araştırmacı sigaranın mide kanserini arttırmasının doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacı ise dozla ilgisi olmadığını belirtmektedirler (35).

Mesleki Maruziyet

Dünyanın yüksek bölgelerinde yaşayanlarda, kömür, petrol ve nikel rafinelerinde çalışanlarda, kasaplar, balıkçılar ve tarım işçilerinde diğer meslek dallarında çalışanlara göre daha yüksek risk vardır. Asbestoz, mineral tuzları, metal tozları, gamma ve x ışınları, insektisidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve kömür tozları mide kanseri için mesleki risk faktörleri arasında sayılabilir ancak veriler farklıdır (36-38).

Muhtemelen karotenoidler, sarımsak, yeşil çay, aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar ve selenyumunun mide kanserinden koruyucu etkisi vardır. NSAI ilaçlar özellikle distal mide kanseri ve özofagus kanseri oranını azaltmakta ancak kardiya tümörlerine etki etmemektedir. NSAI ilaçların etki mekanizması, mide epitel hücrelerinde apoptozisi indüklemeleri ve siklooksijenaz inhibisyonu yapmalarıdır. Ayrıca kanamaya neden oldukları için, dolaylı olarak erken klinik tanı koymak mümkün olabilmektedir (13)

2.2.2. Konakçıya Ait Faktörler

Kan Grubu:

A kan grubu olan kişilerde 0, AB ve B kan grubu olan kişilere göre %20 daha fazla mide kanseri görülmektedir (39,40). Ayrıca pernisiyöz anemide de benzer bir artış vardır. Bazı verilere göre A kan grubunun diffüz tip mide kanseri ilişkili

olabileceği düşündürmektedir (41). Ancak bunun kan grubu antijenleri ile ilgili olmadığı, genlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Aile Hikâyesi:

Pozitif aile hikâyesi mide kanseri için predispozan bir faktördür ve bu hastaların birinci derece yakınlarında mide kanser riski 2 kat artmıştır. Bu durum genetik faktörlerin mide kanseri hastalarında oldukça etkili olmasından kaynaklanmaktadır (42,43).

Birinci derece yakınlarında mide kanseri tanısı olan kişilerde özellikle diffüz form mide kanserinin görülmesi ve hastalığa daha genç yaşta yakalanma riski yüksektir. Mide kanseri tanısı olan bütün hastalar göz önüne alınırsa aile öyküsü %10 hastada görülmektedir, bu yüzden aile öyküsü mide kanseri için halen oldukça önemli ve hatta H.pilori enfeksiyonundan bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir (44,45).

Ailevi yapı, Hp pozitifliği, kronik atrofik gastrit, herediter nonpolipozis kolorektal karsinoma (HNPCC), famiyal adenomatoz polipozis (FAP), Li-Fraumeni sendromu, herediter diffüz mide kanseri, Peutz-Jeghers sendromu vakalarında, az oranda da olsa, mide kanseri ihtimali vardır (24).

Herediter diffüz mide kanseri, diffüz mide kanserinin herediter bir formudur. Kötü prognoza, geç prezentasyona, yüksek invaziv tümör özelliğine sahiptir. Genelde Hp ile ilişkili değildir, %30-50 oranında bu hastalarda CDH1 mutasyonları bulunmaktadır (24).

2.2.3. Genetik Faktörler

Moleküler genetik çalışmalar, karsinogenezin çok basamaklı yolağında ve tümör gelişiminde genetik değişimlerin rolü hakkında ipuçları sunmuştur. Onkogenlerin etkisi, mutasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesi, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterojenite kaybı (LOH), ve DNA replikasyonunda hataların oluşması (özellikle basit tekrarlayan sekanslarda) gastrik malignite bağlamında tartışılmıştır (10). P53 mutasyonu, p16 kaybı ve hipermetilasyonu, APC (adenomatosis polyposis coli), RB1 (retinoblastoma) ve DCC (deleted in colorectal carcinomas) gibi tümör baskılayıcı genlerin

inaktivasyonu, cyclinD1 ve c-met gibi bazı onkogenlerin overekspresyonu, EGF, TGF, c-erbB2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonu, E-cadherin, alfa-katenin kaybı ve β -katenin ekspresyonu, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve y gibi kromozomlardaki LOH'nin gastrik karsinogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir (10,11,46-49). In vitro çalımlar, cox-2 ekspresyonunun apopitozisi inhibe ettiğini ve metastatik potansiyeli arttırdığını göstermiştir (50).

Genetik değişiklikler DNA sekansındaki değişikliklerden oluşur ve geri dönüşümsüzdür. DNA hipermetilasyonunu içeren epigenetik mekanizma ise tetikleyici etmenler ortadan kaldırıldığı takdirde veya terapötik ajanlar veya kimyasal ajanların kullanımıyla geri dönüşümlüdür. Örnek olarak; H.pilori, sabit mutasyonlar gelişmeden önce eradike edilirse, diffüz tip mide kanseri riskini hemen azaltırken, eğer karsinojenik sürecin geç döneminde tedavi edilirse intestinal tip mide kanserini önleme açısından daha az sonuç verici olabilir. Hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki dinamik denge normal mukozal bütünlüğün devam ettirilmesi için gereklidir. Apoptozisin uzun süre devam etmesi sonuçta aşırı hücre kaybına ve ülser gelişimine neden olurken, apoptozisin inhibisyonu da karsinogenezin erken basamaklarıyla ilişkili olarak bildirilmiştir (51).

E-cadherin; hücre motilitesi, büyümesi ve kanser invazyonunda önemli rol oynar. VEGF-A, mide kanserinin kemik metastazında, VEGF-D ise lenfatik metastazda rol oynar. Dolayısıyla metastazlar VEGF ile olmaktadır (24).

Son yıllarda micRNA'ların, birçok kanserin gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. micRNA'lar; proliferasyon, apoptozis, differansiasyon, anjiogenezis, metataz ve immun cevapta rol oynar (50,52). Onkojen ve tümör süpresor gen gibi fonksiyonlara sahiptir. miR-21, miR-106a ve miR- 17 upreguledir (onkojenik etki), miR-101, miR-181, miR-449, miR-486, let-7a ise, mide kanserinde downreguledir (tümör süpresor etki).

Mide kanserinde belli polimorfizmler mevcuttur. IL-1 beta (IL-1B) gen ve IL-1 reseptör antagonist gen (IL-1RN*2/*2) polimorfizmi, IFNGR1 gen, MTHF redüktaz polimorfizmi, artmış mide kanseri ile birliktedir.

Mikrosatellit instabilitesi (MSI), tümörlerde genetik bir anomalidir ve kanser DNA'sından elde edilen mikrosatellit sekanslarda alışılmamış boyutlu allellerin ortaya çıkmasıyla saptanır. Aynı kişilerin normal dokularında ise yoktur. MSI, İM'de

saptanır ve MSI'nin İM'de ilerleyen birikimi mide kanseri gelişimine katkıda bulunabilir(53, 54). Mide kanserinde %15-20 oranında, familial mide kanseri vakalarında ise, daha fazla oranda bulunur.

Onkogenezin, normal stem hücreler (NSH)'lerin kanser stem hücresine dönüşümüne neden olduğu varsayılmaktadır. Malign stem hücrelerde hızlı proliferasyon ve yüksek metastaz potansiyeli mevcut olup, normal stem hücreler daha yavaş büyüme ve kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Lokal mikroçevre, tümörün gelişmesine de katkıda bulunur. Son yıllarda yapılan invivo ve invitro çalışmalarda, mide kanserinin normal stem hücreler veya kemik iliğinden gelişen stem hücrelerden gelişebileceği ve mide kanserinin kanser stem hücreleri ihtiva ettiği gösterilmiştir. Bu olay, mide kanseri tedavisinin gelecekte farklı şekilde planlanmasına ışık tutacaktır (55).

2.3. Midenin Prekanseroz Lezyonları

2.3.1. Kronik Gastrit

Kronik gastritin en sık iki nedeni arasında Hp gastriti ve otoimmün gastrit sayılabilir. Birbirinden farklı etiyojiler olsalar da sonuçta atrofik gastrite yol açan kronik gastrit tablosuna neden olmaları premalign lezyon olarak kabul edilmeleri için yeterli görülür. Histopatolojik olarak lamina propria'da genişlemeye yol açan lenfoplazmositer tipte mononükleer hücreli infiltrasyon zemini tipik görünümüdür. Otoimmün gastrit (Diffüz korporal atrofik gastrit), tüm kronik gastritlerin %5'ini oluşturmaktadır. İmmün ilişkili oksintik mukoza kaybı ve pariyetal hücre kaybı ile karakterize olan bu durumda pernisiyöz anemi gelişirse mide kanseri riski 3 kat artmaktadır (56).

Objektif ve standart bir histopatolojik derecelendirme ve evrelendirme için Houston güncelleme yapılmış olan Sydney sınıflaması kullanılması önerilir (57) (Tablo 5). Ayrıca "Operative Link on Gastritis Assessment" (OLGA) adı verilen evreleme sistemi de kronisite derecelendirmesi için kullanılmaktadır). Gastrik evreleme, gastritin histolojik fenotiplerini progressif olarak artan bir gastrik risk skalası boyunca en düşükten (stage 0) en yükseğe doğru düzenlemektedir (stage IV) (Tablo 6) (58).

Tablo 5 Sydney sınıflaması

Gastritin tipi	Etyolojik faktörler	Eski terminoloji
Non- atrofik	Helicobacter pylori (Hp) ? diğer faktörler	Superficial Diffüz antral gastritis (DAG) Kronik antral gastritis (KAG) İnterstisyal- foliküler Hipersekretuar Tip B*
Atrofik		
Otoimmün	Otoimmünite	Tip A Difüz korporal Persiyinöz anemi ilişkili
Multifokal atrofik	Hp	Tip B, tip A
	Diyet	Çevresel
	Çevresel faktörler	Metaplastik
Özel formlar		
Kimyasal	Kimyasal irritasyon	Reaktif
	Safra	Reflü
	NSAİİ	NSAİİ
	? diğer ajanlar	Tip C
Radyasyon	Radyasyon hasarı	
Lenfositik	İdiyopatik? immün mekanizma	Endoskopik
	Gluten	Çölyak hastalığı ilişkili
	İlaç (ticlopidine)	
	? Hp	
Non-enfeksiyöz granülomatöz	Crohn hastalığı	
	Sarkoidoz	
	Polianjitis ve diğer vaskülitler	
	Yabancı maddeler	
	İdiyopatik	Granülomatöz
Eozinofilik	Besin alerjisi	Alerjik
	? diğer alerjiler	
Diğer enfeksiyöz gastritler	Bakteriler (Hp dışı)	Flegmon
	Virüsler	
	Mantarlar, parazitler	

Tablo 6 OPGA Evrelemesi

Atrofi Skoru		Korpus			
		Atrofi yok (skor 0)	Hafif atrofi (skor 1)	Orta atrofi (skor 2)	Şiddetli atrofi (skor 3)
Antrum	Atrofi yok (skor 0) İncisura angularis	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 2
	Hafif atrofi (skor 1) İncisura angularis	Stage 1	Stage 1	Stage 2	Stage 3
	Orta atrofi (skor 2) İncisura angularis	Stage 2	Stage 2	Stage 3	Stage 4
	Şiddetli atrofi (skor 3) İncisura angularis	Stage 3	Stage 3	Stage 4	Stage 4

2.3.2. Atrofik Gastrit

Pariyetal ve esas hücrelerin kaybı ile karakterize, genelde diffüz glandüler epitel kaybının görüldüğü bir patolojidir. Midede asit üretiminin azalması ile yükselen pH ile midede bakteriyel kolonizasyon olmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi nedeni ile genotoksik nitrozaminler ortaya çıkarak uzun vadede kanser nedeni olmaktadır. Atrofi ile erken dönemde lamina propria fibrozisi ile sonuçlanan glandüler kayıp izlenirken, geç dönemde bu glandüler kayıp yerini metaplastik epitele bırakır. Mide kanserli olguların %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastrit olgularının %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir (59). Hp ile ilişkili kronik gastrit zemininde gelişen atrofik gastrit antrum yerleşimlidir. Otoimmün kronik gastrit daha çok proksimalde bu duruma yol açar. Antrumda yerleşik olan antral atrofinin zamanla multifokal atrofik gastrit haline dönüşerek ilerleme gösterdiği kabul edilmektedir (56).

Kronik atrofik gastritte mide karsinomu prevalansı %1-3'tür. Multifokal atrofik gastrit tanı hastaların endoskopik izlenmesi konusunda görüş birliği yoktur (33).

2.3.3. İntestinal Metaplazi

Metaplazi bir dokunun yerini diğer bir dokunun almasıdır. Kronik gastrit ile kronikleşen hasar zamanla metaplastik epitel halini almaktadır. Midede metaplazi ilk olarak oksintik ve antrum mukozasının birleşme yerinde, yani incisura angularis

üzerinde ortaya çıkmaktadır. Burada ilerleme gösteren multifokal metaplastik adacıklar birleşme eğilimi gösterir ve proksimal mideye ilerler. Bu ilerleme neticesinde mide asit sekresyonu azalır ve kanda pepsinojen-1 ve gastrin-17 seviyeleri azalmaya başlar.

Potansiyel olarak midede sıklıkla iki tipte metaplazi izlenir;

SPEM (Spasmolytic-Polypeptide Expressing Metaplasia):

Derin antral gland morfolojisindeki bu metaplazi tipinde esas olarak eskiden spasmolytic-peptide olarak bilinen trefoil faktör-2 (TFF) ve MUC6 tipi musin ekspresyonu tipiktir. Patoloji raporlarında sıklıkla “psödopilorik metaplazi, mukus metaplazisi veya antralize oksintik mukoza” isimleri ile adlandırılan SPEM, tipik olarak antral gland kökenli olmasına karşın G-hücrelerinden yoksundur (60). En sık Hp ilişkili antral gastritte izlense de oksintik mukozada otoimmün atrofik gastritte de görülebilir (56). Günümüzde rutin histopatolojik inceleme raporlarında henüz rastlanmayan bu metaplazi tipi, ileride midenin premalign lezyonları açısından önemli bir başlık olmaya adaydır.

İntestinal Metaplazi:

Normal mide epitelinin ince barsak ve kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesi anlamına gelir ve midenin preneoplastik lezyonu olarak düşünülür (61). İM sınıflamasında en yaygın kullanılan Paneth hücrelerinin varlığına göre komplet ve inkomplet tipleri öneren Kawachi ve arkadaşlarının sınıflaması olmuştur.

İM, biyopsinin alındığı bölgelere göre sınıflandırıldığında; midenin tek bölgesinden alınan biyopsi ile saptanmış ise **sınırlı İM**, ikiden fazla bölgeden (örneğin incisura, antrum, corpus) alınmış olan biyopsi ile saptanmış ise de **yaygın İM** olarak adlandırılır (59,62-64).

Jass ve Filipe 1979’da morfoloji ve klasik müsin boyaları (PAS, AB, HID) kullanarak İM’yi 3 evrede tanımlamışlardır (65).

a. Tip-1 İM: Komplet veya ince barsak tipi İM olarak da bilinen bu tipte Paneth hücreleri, sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri ve fırçamsı kenar içeren enterositler izlenir. En sık görülen İM formudur ve en çok ülser-kronik gastrit gibi benign durumlara eşlik etmektedir.

b. Tip-2 İM: İnkomples veya kolonik tip İM olarak bilinir. Farklı diferensiyasyon dereceleri gösteren kolumnar tipte epitel varlığı ile tipiktir. Absorptif hücrelerden eksik olan bu İM tipinde esas olarak nötral ve asit sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri görülebilir.

c. Tip-3 İM: İntermediate hücrelerden salgılanan asit sulfomüsin ile karakterizedir ve malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen İM tipidir.

Histopatolojik çalışmalarda Tip 2 veya Tip 3 intestinal metaplazinin %80 oranında intestinal tip mide kanserlerine eşlik ettiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda diffüz tip mide kanserli hastalarda intestinal metaplazi oranı genel populasyondan farklı bulunmamıştır. Tip 2 veya tip 3 intestinal metaplazili hastalarda mide kanseri gelişme riski 20 kat yüksektir. Tip 3 intestinal metaplazili hastalarda 5 yıl içinde erken mide kanseri gelişme riski %42 olarak saptanmıştır. Tip 3 intestinal metaplazili hastalarda tip 1 olan hastalara nazaran kanser gelişme riski 4 kat yüksek bulunmuştur (46). Rutin olarak tiplendirilmesi genelde yapılmayan İM'de tip-1 ile tip-3 arasında bazı yayınlarda malignite riskinin farklı olduğu vurgulansa da bu durumu net olarak ortaya koyacak çalışma eksikliği mevcuttur. Bu kanıt eksikliği nedeniyle histopatolojik incelemelerde genellikle rutin olarak Filipe alt tiplendirilmesi yapılmamaktadır (66).

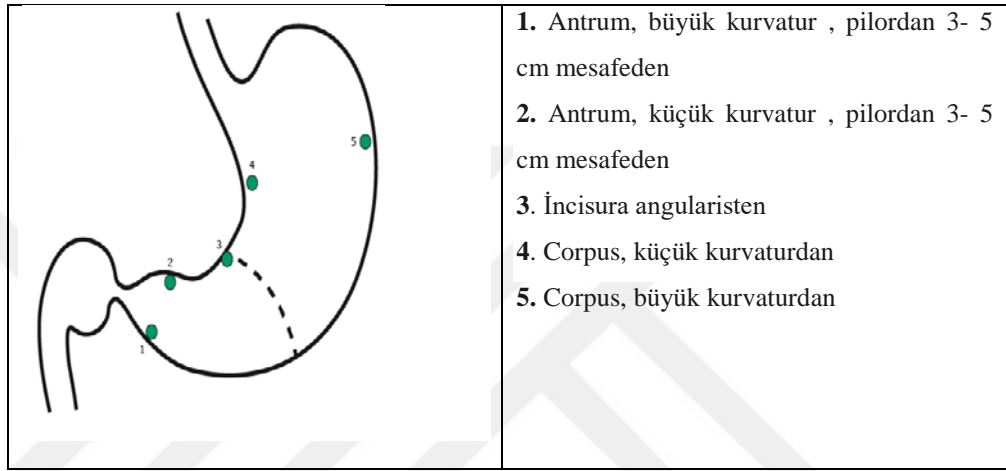
Tablo 7 İntestinal metaplazi tipleri arasındaki farklar

	TİP I (KOMPLET)	TİP III (INKOMPLET)
Absorptif Hücreler	Çok	Yok
Paneth hücreleri	Var	Seyrek
Goblet hücreleri	Az	Çok
Salgı Tipi		
Siyalomüsin	+	+
Sulfomüsin	-	+
Kanser ilişkisi	Yok	Var
Yapı	İnce bağırsak	Kalın bağırsak

İM tek başına klinik belirtilere yol açmadığından çoğunlukla çeşitli nedenler ile alınmış olan endoskopik mide biyopsileri ile tanı konmaktadır. Ancak İM ince

bağırsak bakteri aşırı çoğalması ile sonuçlanan gastrik hipoklorhidri ile ilişkili olabilir, bunun neticesinde şişkinlik, gaz, karın ağrısı ve ishal semptomları görülebilir (67).

İM nin ışık endoskopik görünümü nonspesifiktir. İM’li mide alanları kaba veya villöz görünüme sahiptir ya da ince beyaz mukozal depositler halinde görülebilir (68). İM değerlendirilebilmesi için endoskopik biyopsi ile en az 5 adet biyopsi alınması gerekir (resim 4) (67).



Şekil 5 Gastrik biyopsi haritalama protokolü

Yaygın İM ya da inkomplet İM tanısı konmuş olan hastalara 2-3 yıl içerisinde kontrol endoskopi ile endoskopik mide haritalaması yapılması önerilmektedir. Yaygın İM ya da inkomplet İM olmayan fakat mide kanseri açısından yüksek risk faktörlerine sahip (örneğin; ailede mide kanseri öyküsü varlığı , Afro-amerika, İspanyol, Asya ırkından olan , Doğu Asya ve Latin Amerika dağları gibi yüksek riskli bölgelerden göçmen olarak gelen ilk nesilden olan) hastaların takip sıklığı bireyselleştirilmelidir. Böylece mide kanserinin erken tesbiti ve sağ kalımın artırılması sağlanabilir (7,69,70).

Son yıllarda müsin core proteinlerinin (MUC) salgılanmasının intestinal metaplazi tiplerine göre farklı olduğu saptanmıştır. İntestinal metaplazinin tüm tiplerinde kendiliğinden MUC2 salgılanması görülür, komplet intestinal metaplazide MUC1, MUC5, MUC6 salgılanması azalırken inkomplet intestinal metaplazide bu salgı azalmamakta aksine korunmaktadır. Gelecek yıllarda intestinal metaplazili

hastalarda MUC tayinlerinin kanser riski belirleme yönünden önem kazanması beklenebilir (71-73).

2.3.4. Gastrik Epitelyal Displazi

Gastrik epitelyal displaziler en önemli kanser öncüsü lezyonlardır, batı popülasyonunda prevalansı %0,5-3,75 arasında oldukça düşük bulunurken, bu oran mide kanserinin endemik olduğu bölgelerde %9-20'e kadar yükselmektedir. Displastik lezyonların temelinde atrofik gastrit vardır. Erkek cinsiyet ve 60 yaş üstü olmak progresyon için bağımsız risk faktörleridir (50). Yapılan bir çalışmada displazinin intestinal tip mide karsinomlarının % 23,3'üne, diffüz tip karsinomların ise % 3'üne eşlik ettiği saptanmıştır (74). Yaygın tanımıyla anormal gelişim anlamına gelen displazi hücresel anormallikleri içeren bir durumdur. Displazi hücre ve nükleuslarda şekil ve büyüklük farkları, nükleus/sitoplazma oranında nükleus lehine değişiklikler, mitotik aktivite artışı ve differansiyasyonda değişik derecelerde azalma ile karakterizedir. Bunun yanında hücre polaritesinin kaybı, yalancı çok sıralı görünüm, bezlerde tomurcuklanma, dallanma, genişleme gibi değişiklikler de oluşur (75). Displazi, düşük dereceli displazi (DDD) ve yüksek dereceli displazi (YDD) olarak ikiye ayrılabilir ve sırası ile %1-23 ile %60-85 oranında kümülatif olarak kanserleşme riskine sahiptir. Ayrıca YDD olan hastalarda yüksek olasılıkla eş zamanlı invaziv karsinom odakları saptanmaktadır (76). Displazinin tanımlanması, takibinin yapılmasında ve histopatolojik anlamda ortak dil kullanılması adına Viyana (Tablo 8) (77), Padova, WHO ve Japon sınıflamaları yapılmıştır. 2010 yılında önerilmiş olan WHO sınıflaması (Tablo 9) Japon ve Batı sınıflamasını birleştirici özelliklere sahiptir ve kullanılması Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti (ESGE) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından teşvik edilmektedir (78).

Tablo 8 Gastrointestinal epitelyal neoplazi-Viyana Sınıflaması

Kategori 1	Neoplazi yok
Kategori 2	Belirsiz neoplazi
Kategori 3	Hafif displazili adenoma/displazi
Kategori 4	Ağır displazili neoplazi
4.1	Ağır displazili adenoma/displazi
4.2	Noninvaziv karsinom(karsinoma in situ)
4.3	Şüpheli invaziv karsinom
4.4	İntramukozal karsinom
Kategori 5	Submukozal (or deeper) invaziv karsinom

Tablo 9 WHO Sınıflaması (ESGE kılavuzundan adapte edilmiştir)

Mide epitelyal neoplazisi-displazisi için WHO sınıflaması	Özellikler
İntraepitelyal neoplazi (displazi) negatif	Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi
İntraepitelyal neoplazi (displazi) negatif tanımsız	İntraepitelyal neoplazi (displazi) negatif
İntraepitelyal neoplazi (displazi) a. Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi) b. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (displazi)	Lamina propria invazyon olmadan kısıtlı displazi örneklerinde displazinin düşük veya yüksek dereceli olduğu durumlar

DDD'nin kalıcı olması ve YDD'ye dönüşmesinin kümülatif riski sırası ile %20-50 ve %1-10 arasındadır. Genellikle endoskopik ve histopatolojik takiplerde %40-75 oranında kendiliğinden regresyona uğrayarak kaybolmaktadır (56). DDD'de tekrar biyopsi ile takip yeterli bir tedavidir. Özellikle endoskopik incelemede >2 cm'den büyük ve basık-düz özellik taşıyan lezyonların endoskopik olarak agresif şekilde tedavi edilmeleri önerilir (79,80). YDD çok daha riskli bir lezyondur. Endoskopik takipte tüm YDD lezyonlarının %25'inin 1 yıl içerisinde invaziv neoplazi haline ilerlediği göz önüne alındığında bu lezyonlara en az mukozal rezeksiyon yapılarak müdahale edilmesi önerilebilir (78, 81).

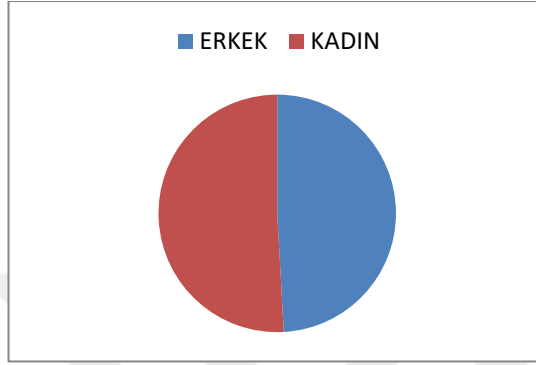
3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınarak yapılan retrospektif bir çalışmadır. Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalına 2004-2013 yılları arasında başvuran ve herhangi bir nedenle gastroskopi yapılarak, alınan biyopsi materyalinden patolojik inceleme ile gastrik intestinal metaplazi tanısı konmuş olan 18-79 yaş aralığındaki 468 hasta değerlendirildi. Mide ve/veya özefagus cerrahisi geçiren hastalar, daha önceden ya da intestinal metaplazi ile eş zamanlı bildirilen malignitesi olan hastalar ve kontrol endoskopisi 1 yıldan önce yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza, kontrol gastroskopisi ve biyopsi sonucu bulunan 114 hasta dahil edildi, hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patoloji sonuçları İM tipi (fokal, multifokal, yaygın), İM'nin lokalizasyonu (antrum, korpus, yaygın), İM'ye eşlik eden patoloji (gastrit, erozyon, ülser), Hp enfeksiyon varlığı ve atrofi varlığı açısından incelendi.

Yaptığımız çalışmada elde edilen veriler SPSS 13.01 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmamızda kullanılan diğer istatistiksel analizler K-kare testi ve T-testidir. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

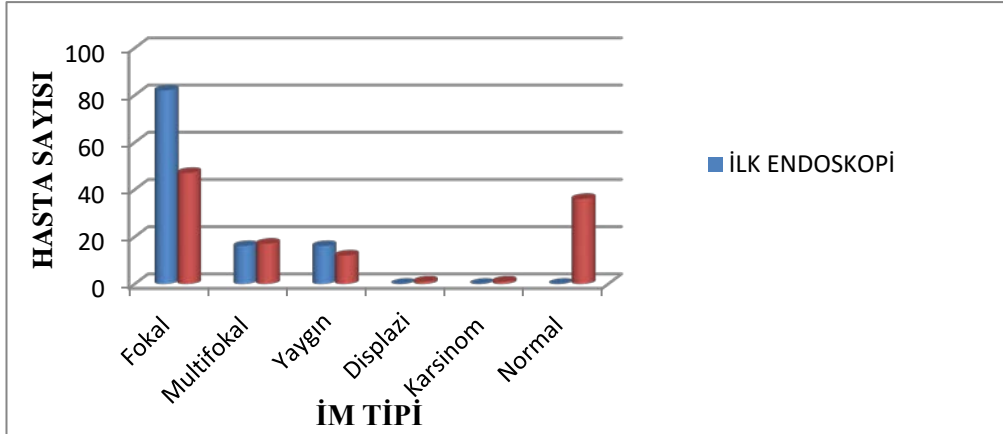
4.BULGULAR

Hastalarımızın 58 (%50,9)'i kadınlardan, 56 (%49,1)'sı erkeklerden oluşmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalamaları 53.95 ± 11.30 yıl minimum 19 maksimum 78 bulunmuştur.

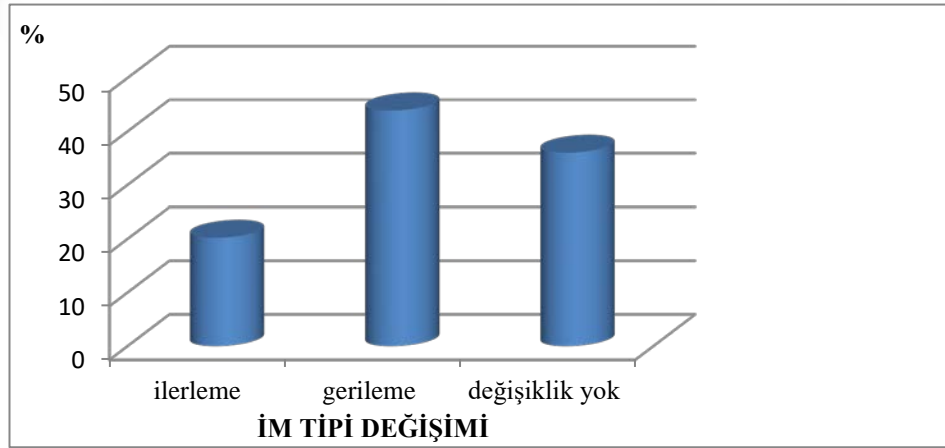


Şekil 6 Cinsiyet dağılımı

Hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojilerinde İM tipi 82 (%71,9)'sinde fokal, 16 (%14,0)'sında multifokal ve 16 (%14,0)'sında yaygın İM saptandı. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde İM tipi 47 (%41,2)'sinde fokal, 17(%14,9)'sinde multifokal, 12 (%10,5)'sinde yaygın İM, 1 (%0,9)'inde displazi, 1 (%0,9)'inde iyi differansiye adenokarsinom tespit edildi ve 36 (%31,6)'sında İM, displazi veya karsinom saptanmadı. Hastaların ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojileri İM tipi açısından karşılaştırıldığında hastaların 23 (%20,2)'ünde ilerleme, 50(%43,9)'sinde gerileme ve 41 (%36,0)'inde değişim olmadığı görüldü.

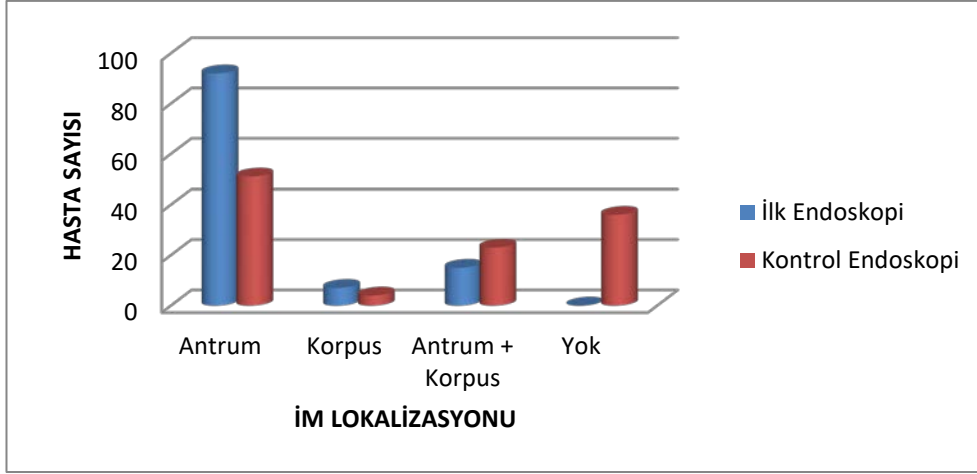


Şekil 7 İM tipi açısından ilk ve kontrol endoskopi sonuçlarının karşılaştırılması



Şekil 8 İlk ve kontrol endoskopide İM tipi değişiklik oranları

Hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojileri İM lokalizasyonu açısından incelendiğinde 92 (%80,7)'si antrumda, 7 (%6,1)'si korpusta ve 15 (%13,2)'i antrum ve korpusta olduğu görüldü. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde ise 51 (%44,7)'i antrumda, 4 (%3,5)'ü korpusta, 23 (%20,2) antrum ve korpusta olduğu görüldü, 36 (%31,6)'sında İM tespit edilmedi. Hastaların ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojileri İM lokalizasyonu açısından karşılaştırıldığında hastaların 20 (%17,5)'sinde ilerleme, 45 (%39,5)'inde gerileme ve 49 (%43,0)'unda değişim olmadığı görüldü.

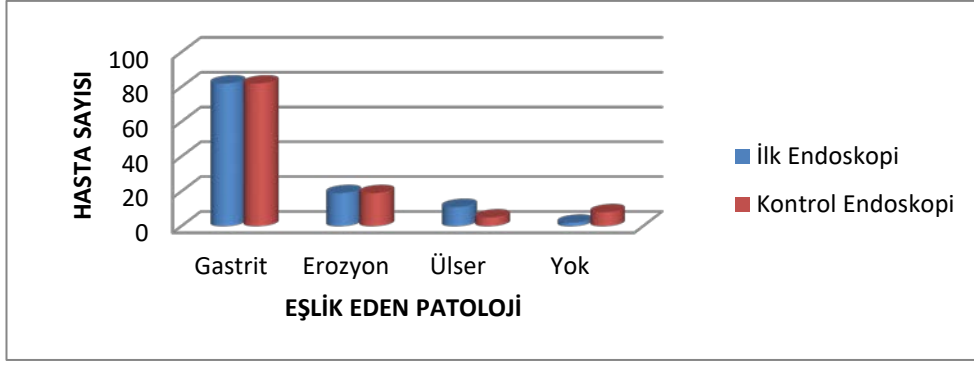


Şekil 9 İM lokalizasyonu açısından ilk ve kontrol endoskopi sonuçlarının karşılaştırılması

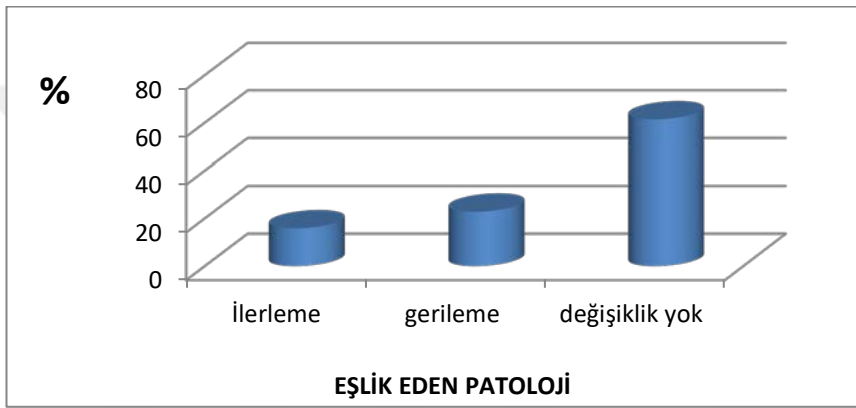


Şekil 10 İlk ve kontrol endoskopide İM lokalizasyonu değişim oranları

Hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojileri İM'ye eşlik eden patoloji açısından incelendiğinde 82 (%71,9)'inde gastrit, 19 (%16,7)'unda erozyon, 11 (%9,6)'inde ülser olduğu ve 2 (%1,8)'inde eşlik eden patoloji olmadığı saptandı. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde ise 82 (%71,9)'inde gastrit, 19 (%16,7)'unda erozyon, 5 (%4,4)'inde ülser olduğu ve 8 (%7,0)'inde İM'ye eşlik eden patoloji olmadığı saptandı. Hastaların ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojileri İM'ye eşlik eden patoloji açısından karşılaştırıldığında hastaların 18 (%15,8)'inde ilerleme, 26 (%22,8)'ında gerileme ve 70 (%61,4)'inde değişim olmadığı görüldü.

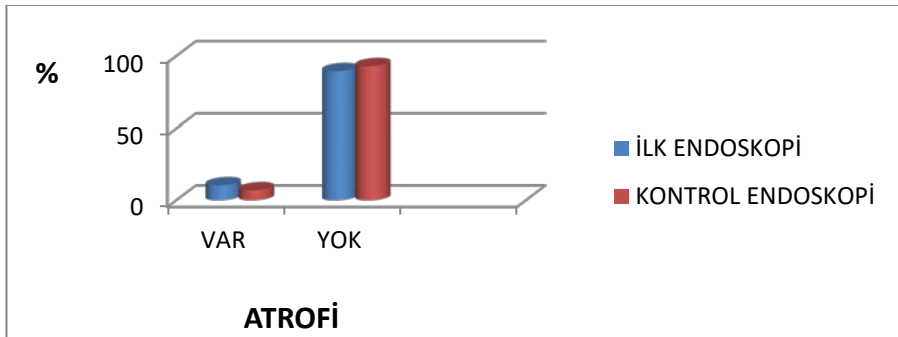


Şekil 11 İM'ye eşlik eden patoloji açısından ilk ve kontrol endoskopi sonuçlarının karşılaştırılması



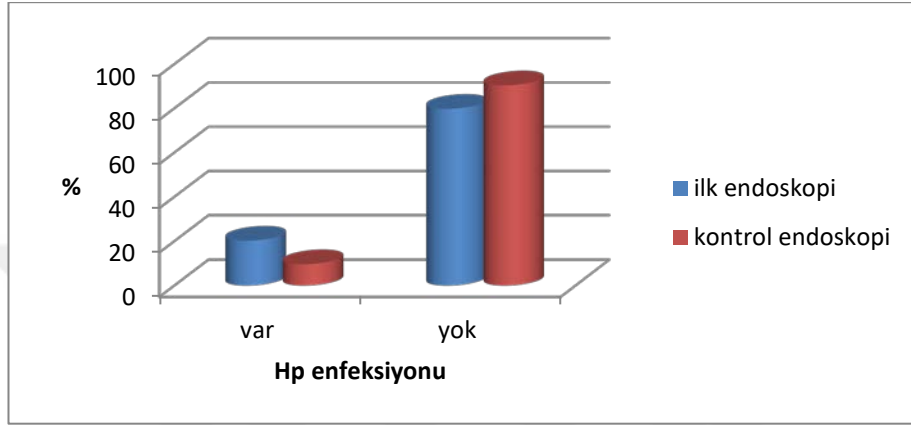
Şekil 12 İlk ve kontrol endoskopide İM'ye eşlik eden patoloji değişim oranları

Hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojileri atrofi varlığı açısından incelendiğinde hastaların 12 (%10,5)'inde atrofi olduğu ve 102 (%89,5)'inde atrofi olmadığı saptandı. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde ise 8 (%7,0)'inde atrofi olduğu ve 106 (%93,0)'unda atrofi olmadığı saptandı.



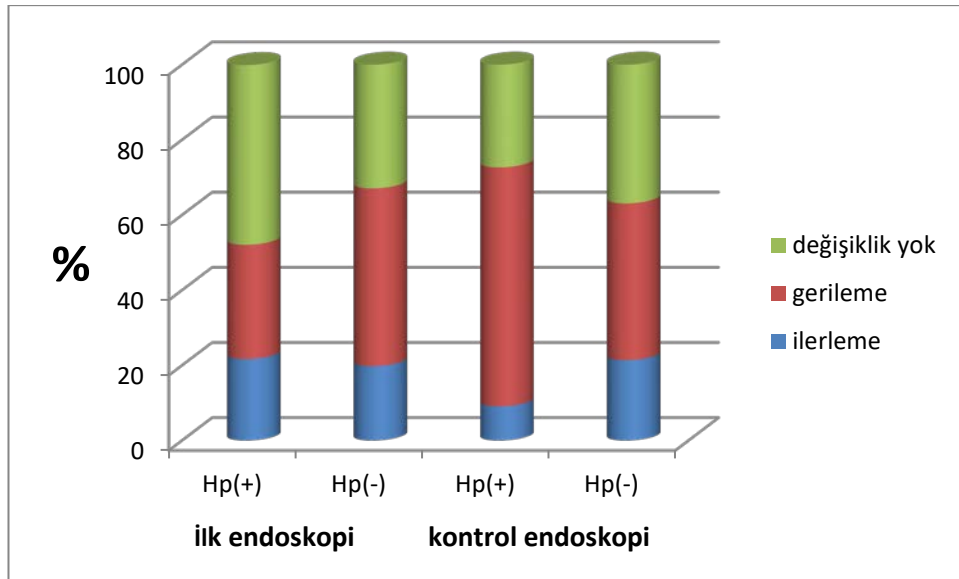
Şekil 13 Atrofi varlığı açısından ilk ve kontrol endoskopi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojileri Hp enfeksiyonu varlığı açısından incelendiğinde hastaların 23 (%20,2)'ünde Hp enfeksiyonu olduğu ve 91 (%79,8)'inde Hp enfeksiyonu olmadığı saptandı. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde ise 11 (%9,6)'inde Hp enfeksiyonu olduğu ve 103 (%90,4)'unda Hp enfeksiyonu olmadığı saptandı.



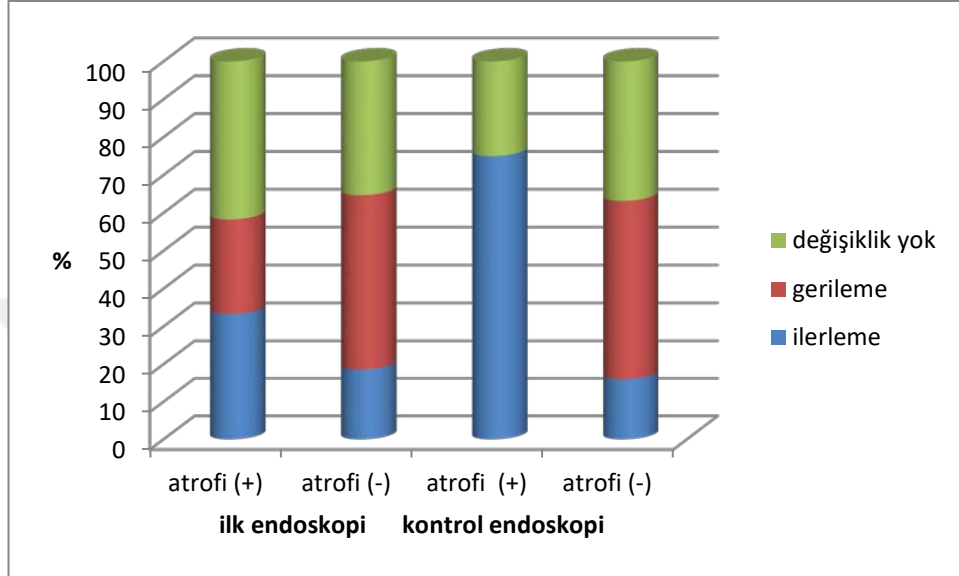
Şekil 14 Hp enfeksiyonu varlığı açısından ilk ve kontrol endoskopi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

İM tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde Hp enfeksiyon varlığı açısından ve karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,309$ ve $p=0,353$).



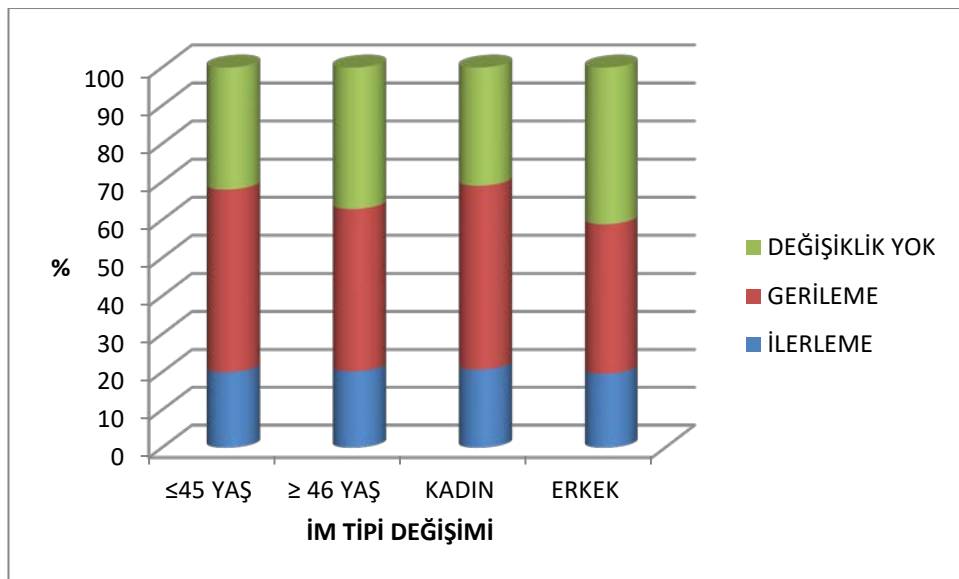
Şekil 15 İM tipi değişim gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile Hp enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki

İM tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk endoskopik biyopsi patolojilerinde atrofi varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,307$) fakat kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde atrofi varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,000$).



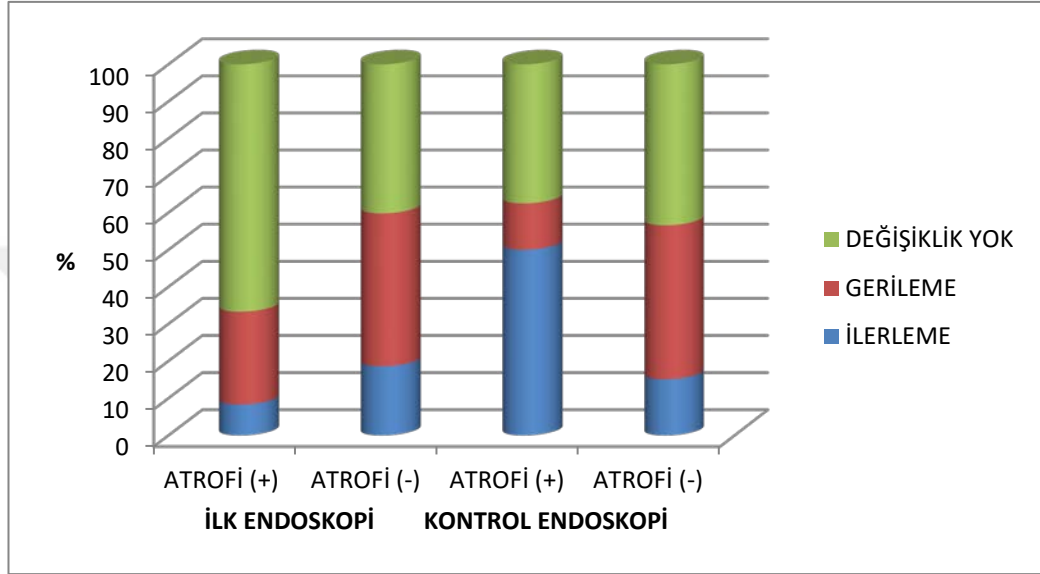
Şekil 16 İM tipi değişim gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile atrofi varlığı arasındaki ilişki

İM tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,876$ ve $p=0,512$).



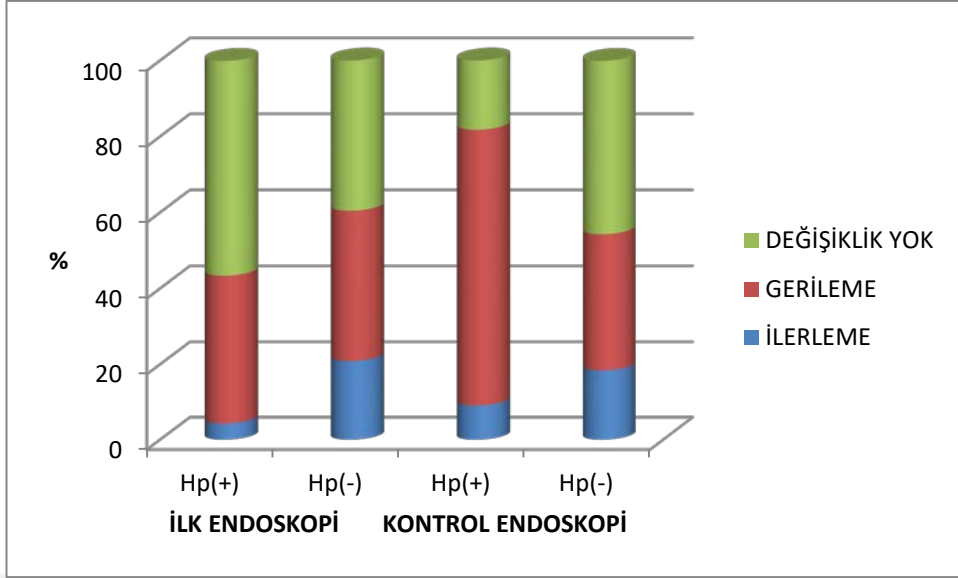
Şekil 17 İM tipi değişim gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

İM lokalizasyonu tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk endoskopik biyopsi patolojilerinde atrofi varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,211$), fakat kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde atrofi varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,033$).



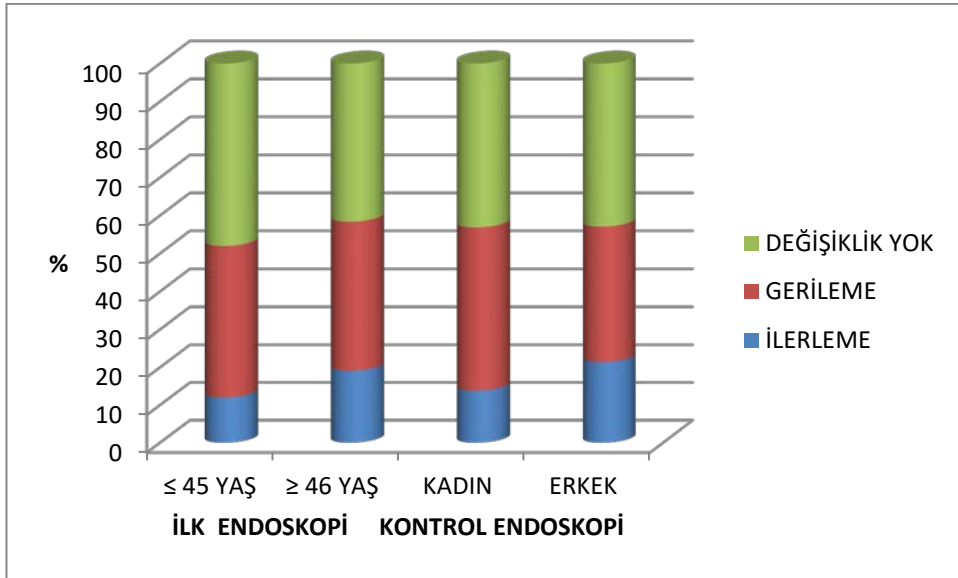
Şekil 18 İM lokalizasyon gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile atrofi varlığı arasındaki ilişki

İM lokalizasyonu tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde Hp enfeksiyon varlığı açısından ve karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,129$ ve $p=0,059$).



Şekil 19 İM lokalizasyon gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile Hp enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki

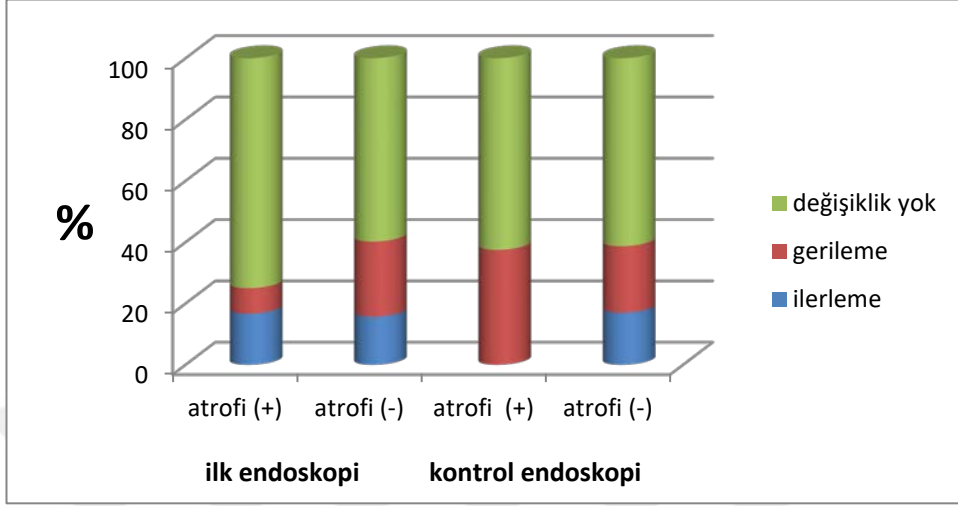
İM lokalizasyonu tipi gerileme, aynı ve ilerleme grupları yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,687$ ve $p=0,511$).



Şekil 20 İM lokalizasyon gerileme-ilerleme-değişiklik yok grupları ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

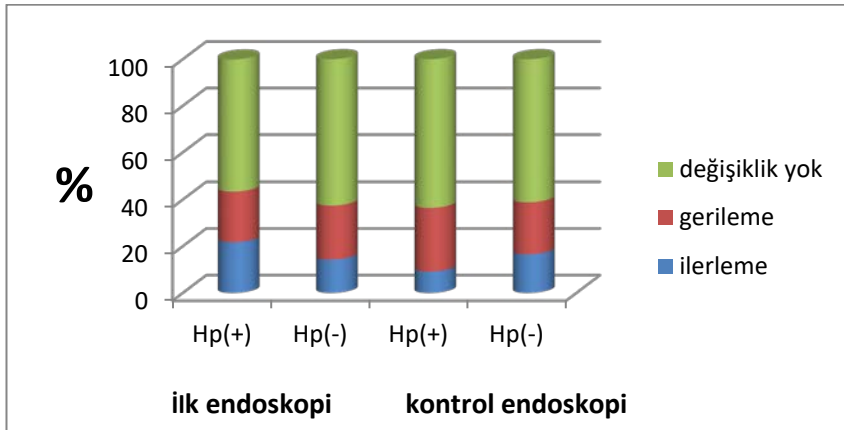
İM'ye eşlik eden patoloji gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde atrofi varlığı açısından ve karşılaştırıldığında her

iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,440$ ve $p=0,337$).



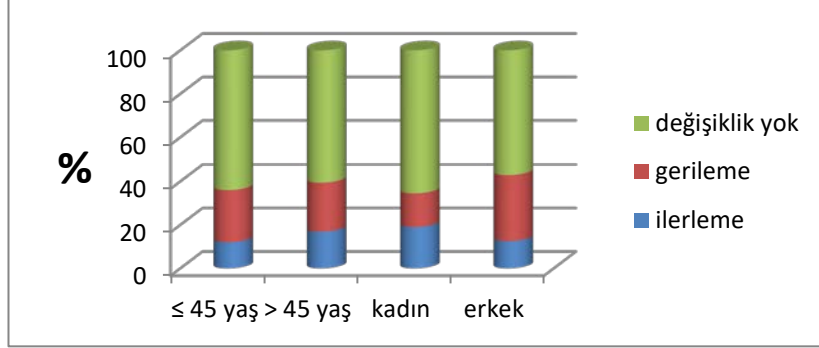
Şekil 21 İM'ye eşlik eden patoloji ilerleme-gerileme-değişiklik yok grupları ile atrofi varlığı arasındaki ilişki

İM'ye eşlik eden patoloji gerileme, aynı ve ilerleme grupları ilk ve kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde Hp enfeksiyonu varlığı açısından ve karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0,680$ ve $p=0,794$).



Şekil 22 İM'ye eşlik eden patoloji ilerleme-gerileme-değişiklik yok grupları ile Hp enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişki

İM'ye eşlik eden patoloji gerileme, aynı ve ilerleme grupları yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,841$ ve $p=0,147$).



Şekil 23 İM'ye eşlik eden patoloji ilerleme-gerileme-değişiklik yok grupları ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

Hastaların takip süreleri 12 ile 150 ay arasında değişmekte ve ortanca değeri $33,5 \pm 2,2$ aydır. Kontrol endoskopileri 6 (%5,3)'ü 1 yıl sonra, 34 (%29,8)'ü 13-24 ay sonra, 74 (%64,9)'ü 25 ay ve sonrasında yapılmıştır. İM tipi ve İM'ye eşlik eden patoloji gerileme, aynı ve ilerleme grupları kontrol endoskopi yapılış tarihlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,055$ ve $p=0,307$). İM lokalizasyonu gerileme, aynı ve ilerleme grupları kontrol endoskopi yapılış tarihlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,019$).

Tablo 10 İM lokalizasyon, İM tipi ve eşlik eden patoloji ilerleme-gerileme-değişiklik yok gruplarının kontrol endoskopi yapılış zamanına göre değişim oranları ve kişi sayıları

		Kontrol Endoskopi Zamanı		
		12 ay	13-24 ay	>24 ay
İM Lokalizasyonu	İlerleme	0 (%0)	2 (%5,9)	18 (%24,3)
	Gerileme	1 (%16,7)	19 (%55,9)	25 (%33,8)
	Değişiklik yok	5 (%83,3)	13 (%38,2)	31 (%41,9)
İM Tipi	İlerleme	3 (%50,0)	3 (%8,8)	17 (%23,0)
	Gerileme	0 (%0)	19 (%55,9)	31 (%41,9)
	Değişiklik yok	3 (%50,0)	12 (%35,3)	26 (%35,1)
Eşlik Eden Patoloji	İlerleme	0 (%0)	5 (%14,7)	13 (%17,6)
	Gerileme	0 (%0)	10 (%29,4)	16 (%21,6)
	Değişiklik yok	6 (%100)	19 (%55,9)	45 (%60,8)

5. TARTIŞMA

Mide kanserinin çok basamaklı karsinogenez kaskadının bir sonucu olarak geliştiği öne sürülmektedir. Correa'nın kaskadı olarak bilinen bu kaskatta H.pilori'nin tetiklediği yüzeysel gastrit, başka çevresel ve genetik diğer etkenlerle birleşerek atrofik gastrit, İM, displazi ve kansere, özellikle intestinal tip mide kanserine ilerler (4,82). İM ve atrofi bu durumda prekanseröz durumlar olarak kabul edilmiştir ancak İM'ye sahip tüm bireylerde mide karsinomu gelişmez ve ilerlemeyi sağlayan nedenin ne olduğu hala tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada biz premalign lezyonlardan intestinal metaplazinin uzun dönem takip sonuçlarını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi amaçladık. Ölmez ve ark. yaptığı çalışmada total İM prevalansı %13,8, inkomplet İM (%90,4), komplet İM (%8,2)'den yüksek oranda bulunmuştur. En sık rastlanan tip 3 İM dir (83). Erikson ve ark. 505 hastada yaptıkları çalışmada İM total prevalansı %19 ve tip 3 İM %2,8, tip 2 İM %4,4 ve tip 1 İM %11 bulunmuştur (84). Özdil ve ark. 3301 dispepsili hastada yaptıkları çalışmada %17,8 İM tesbit etmiştir, bunların %86 komplet İM, %14 ü inkomplet İM dir (85). Fakültemiz patoloji bölümünde İM tipleri fokal, multifokal ve yaygın olarak raporlandığından çalışmamızda İM tipleri bu şekilde sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda hastaların ilk alınmış endoskopik biyopsi patolojilerinde İM tipi 82 (%71,9)'sinde fokal, 16 (%14,0)'sında multifokal ve 16 (%14,0)'sında yaygın İM saptandı. Hastaların kontrol endoskopik biyopsi patolojilerinde İM tipi 47 (%41,2)'sinde fokal, 17(%14,9)'sinde multifokal, 12 (%10,5)'sinde yaygın İM, 1 (%0,9)'inde displazi, 1 (%0,9)'inde iyi differansiye adenokarsinom tespit edildi ve 36 (%31,6)'sında İM, displazi veya karsinom saptanmadı.

İM'nin farklı subtiplerinin kanserle birliktelikleri de farklıdır. İngiltere'de premalign gastrik lezyon saptanan hastaların yılda 1 kez endoskopik tetkik ve biyopsi ile uzun süreli (ortalama 10 yıl) izlendiği bir çalışmada 93 intestinal metaplazili olgunun 10'unda (%11) kanser geliştiği gösterilmiştir (7). Portekizde yapılan bir çalışmada ilk biyopside komplet İM saptanan hastaların 3 yılda %8'inde, inkomplet İM'li hastaların %37'sinde düşük dereceli displaziye ilerleme olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 3 yıl içinde tip 1 intestinal metaplazili hastaların hiçbirinde yüksek derecede displazi gelişmezken; tip 3 intestinal metaplazili hastaların %15'inde 1 yıl

içinde high grade displazi geliştiği gösterilmiştir (86). Benzer çalışmalarda Filipe ve ark. (87), Rothery ve ark. (88) ve Wu ve ark. (89) tip 3 İM'nin mide karsinomlu ve displazili vakalara benign mide patolojilerine oranla daha sık eşlik ettiğini göstermişlerdir. Tip 2 ve Tip 3 İM, intestinal tip kanserlilerde %80 görülürken, diffüz tip kanserlilerde ise genel populasyonla aynı sıklıktadır. Tip 3 İM'lilerin 5 yıllık takibinde, erken gastrik kanser gelişimi %42 olarak bildirilmiştir (90). Whiting ve ark. 1753 hastalık çalışmasında 10 yıllık gastrik atrofi ve İM'li hastaların 10 yıllık takibinde %8,4 oranında gastrik kanser rapor etmiştir. Atrofik gastrit ve İM'nin kanserleşme oranı %11 bulunmuştur (91). De Vries ve arkadaşlarınınca Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmada toplam olarak 22365 (%24) hasta atrofik gastrit, 61707 hasta (%67) intestinal metaplazi, 7616 hasta (%8) hafiften ortaya değişen displazi ve 562 hasta (%0.6) şiddetli displazi olarak nitelendirilmiştir. Tanıdan sonraki beş yıl içinde saptanan yıllık gastrik kanser insidansları, atrofik gastrite sahip hastalar için %0.1, intestinal metaplazi hastaları için %0.25, hafiften ortaya değişen displazi hastaları için %0.6 ve şiddetli displazi hastaları için %6 olarak belirtilmiştir. Gastrik displazi hastalarında kısa aralarla rutin endoskopik izlemin zorunlu olduğunu, ancak atrofik gastrit ve intestinal metaplazi hastalarında daha uzun aralarla izlemin düşünülebileceğini ileri sürülmüştür(92). Literatürde hangi prekanseröz lezyonların ve ne aralıkla izleneceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Japonyada yapılan bir çalışmada mide kanseri tanısı koyulmadan önce 2 yılda bir endoskopik takibi yapılmış olan hastaların, yapılmayanlara oranla 5 yıllık sağ kalımlarının daha uzun olduğu belirtilmiştir. Fakat endoskopi taraması yılda bir yapılan grup ile 2 yılda bir yapılan grup arasında anlamlı fark görülmemiştir bu yüzden uygun tarama aralığının 2 yılda bir olduğu belirtilmiştir (93). Kore de yapılmış olan diğer çalışmalarda ise şiddetli İM saptanan hastalarda 2 yılda bir yapılan takiplere oranla yılda bir endoskopik takip ile daha sık erken mide kanseri teşhisi koyulduğu bildirilmiştir(%66.7 vs. % 35.5 ve %98.6 vs. %80.7) . Yüksek riskli hastalarda yılda bir endoskopik takibin daha yararlı olduğu belirtilmiştir (94). Bu nedenle çeşitli çalışmalar İM'li hastaların endoskopik histolojik takibi mide kanserini mortalitenin azaldığı tedavi edilebilir erken evrelerde tespit edilmesini sağladığını ve İM'nin endoskopik takibinin maliyet etkin olduğunu göstermiştir (95-96). Ölmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Doğu Anadolu Bölgesinde Hp enfeksiyonu ve mide

kanseri prevalansının yüksek olması nedeni ile İM alt tipine bakılmaksızın endoskopik izlemi tavsiye edilmektedir (83). Tip 3 inkomplet intestinal metaplazili ve displazili hastaların yılda 1 kez izlenmesi gerektiği görüşü artan oranda kabul görmektedir (86). Atrofik gastritli ve komplet intestinal metaplazili hastaların izlenmesi görüşünde olanlar 18 ile 36 ay arasında değişen endoskopik ve histolojik inceleme süreleri önerirken; bu grup hastalar için izlemenin maliyet-etkin olmadığını ve gereksiz olduğunu savunan görüşlerde vardır (7, 86, 97). ASGE klavuzlarına göre İM'de rutin endoskopik takip önerilmez fakat etnik köken ve aile öyküsü nedeni ile artmış risk altında olan hastalarda takibin yararlı olabileceği belirtilmektedir (98). Bizim çalışmamızda İM'li 114 hastadan fokal İM'li 1 hastada displazi ve 1 hastada iyi differansiye adenokarsinom geliştiği görülmüştür. Kontrol endoskopi süresi 12 ay olan 6 hasta İM tipi açısından incelendiğinde 3 (%50)'ünde ilerleme, 0 (%0)'unda gerileme olduğu, 3 (%50)'ünde değişiklik olmadığı, 12-24 ay aralığında kontrol endoskopisi yapılmış 34 hastada ise 3 (%8,8)'ünde ilerleme, 19 (%55,9)'unda gerileme olduğu, 12 (%35,3)'sinde değişiklik olmadığı ve 25 ay ve sonrasında kontrol endoskopisi yapılmış olan hastaların 17 (%23)'sinde ilerleme, 31 (%41,9)'inde gerileme olduğu, 26(%35,1)'inde değişiklik olmadığı görüldü. 114 hastadan gastrik ülserli fokal İM'li bir hastada 1 yıl içinde adenokarsinom ortaya çıktığı ve 1 hastada da 27 ay sonra displazi geliştiği görüldü. Diğer hastalarda displazi ya da karsinom gelişmedi.

Erdem ve ark. 285 dispepsili hastada yaptığı çalışmada prekanseröz lezyonu olan hastaların %7'sinde endoskopik görünümün normal saptanmıştır (99). Eriksson ve ark. çalışmasında normal endoskopik görünümü olan hastaların hiç birinde tip 2 veya tip 3 İM saptanmamıştır. Normal endoskopik görünümlü hastalarda Tip 2 ve Tip 3 İM'nin dışlanabileceğini belirtmişlerdir (84). Bizim çalışmamızda da endoskopik görünümü normal olan 2 hastada fokal İM tespit edilmiştir.

Eriksson ve ark. yaptığı çalışmada İM en sık antrum ve angulusta saptanmış ve tip 3 İM ye korpusta rastlanmamıştır (84). Benzer şekilde 1993 ve 1988'de You ve ark (9,100) , Nomura ve ark. (101) çalışmalarında gastrik kanserin antrum ve angulusta daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir ki bu bölgelerde IM ve displazide daha sık olarak görülmektedir. Bunun nedeni hala açık değildir. Cassaro ve ark. İM

subtipinden ziyade yaygınlığının daha önemli olduğunu göstermişlerdir, kardiadan pilora kadar küçük kurvaturu veya tüm mideyi tutan İM'nin, fokal ya da antrum-baskın İM'ye oranla mide kanseri için daha yüksek riskle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (102). Bizim çalışmamızda da İM'ye en sık antrumda rastlanmıştır. Kontrol endoskopisinde karsinom saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrum ve korpusta yaygın olduğu, kontrol endoskopisinde displazi saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrumda olduğu görüldü.

Ülkemizde Hp enfeksiyonu %38,5 ile %78,5 arasında değişen prevalanslarda görülmektedir (103-105). Hp enfeksiyonu ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve Hp 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1. grup karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (22). 17 farklı milletin bulunduğu toplam 13 ülkenin (11 Avrupa ülkesi, Japonya ve Amerika) katıldığı "Eurogast" çalışmasında gastrik kanser riskinin Hp pozitif hastalarda Hp negatif hastalara göre 6 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (106). Hp pozitif kişilerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir (5-107). Hp enfeksiyonunu takiben gastrik kanser gelişme riski izlem süresi ile orantılı olarak artmakta ve süre 15 yılın üzerine çıkınca risk artışı normalin 9 katına çıkmaktadır (107-108). Distal mide kanserlerinin %35-89'u doğrudan Hp ile ilişkilidir (109). Hp yüksek konsantrasyonlarda olsa bile patolojik değişiklikler aynı oranda görülmeyebilir, bu durumda bakteriyel (virulans faktörleri), konakçı ve çevresel faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır (10,12,51,110). Mide de prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisinin yararı konusunda çelişkili açıklamalar mevcuttur (111). Hp eradikasyon tedavisi mide kanseri önlenmesinde en umut verici yaklaşımlardan biridir (97). Ancak Hp eradikasyonun İM gerilemesinde etkili olmadığı gösterilmesinden sonra (6,112-114) atrofik gastrit ve İM'nin Hp eradikasyonundan sonra reversibl olabileceği tartışmalıdır (6,115). Ancak bazı çalışmalarda Hp eradikasyon tedavisi ile İM de gerilemenin başladığı gösterilmiştir ve atrofi ve İM'nin Hp eradikasyonundan 6 yıl sonra gerilediğini bildirmiştir. Bu nedenle Hp eradikasyonu önerilmiştir (116-120). Mide kanserine bağlı ölüm oranının %0,153 olduğu Çin'de yapılan bir çalışmada Hp (+) prekanseröz lezyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisi mide kanseri riskini azaltmazken; Hp (+) prekanseröz lezyon olmayan hastalarda eradikasyon tedavisi

sonrasında mide kanser gelişmesinin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (121). Rokkas ve ark. yaptığı çalışmada Hp eradikasyonunun uzun dönem faydalı etkisinin gastrik atrofi hastalarda olduğunu ancak İM hastalarda faydalı olmadığını bulunmuştur (122) . Atik ve arkadaşlarının 141 dispepsili hasta ile yaptıkları çalışmada Hp pozitif ve negatif hastalar arasında intestinal metaplazi ve displazi sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, ancak intestinal metaplazisi ve displazisi olan hastalardaki yüksek orandaki Hp varlığı saptanmıştır (111). Tosun ve ark. yaptığı 157 hastalık retrospektif çalışmada Hp 69 (%43,9) hastada pozitif olarak saptanmış, Hp varlığı ile intestinal metaplazi arasında anlamlı bir ilişki bulunamıştır (123). Bizim yaptığımız çalışmada ise ilk ve kontrol endoskopik biyopsilerde Hp pozitifliği açısından karşılaştırıldığında kontrol endoskopilerde Hp pozitifliğinin azalmış olduğu görüldü, fakat hastaların Hp eradikasyon tedavisi alıp almadıkları bilinmemektedir. İM tipi, lokalizasyon ve İM'ye eşlik eden patoloji değişimleri ile Hp pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Eriksson ve ark. yaptığı çalışmada atrofik gastritli hastalarda daha fazla İM saptanmıştır (84). Portekizde ilk biyopside intestinal metaplazi olmadan atrofik gastrit saptanan hastaların 1-3 yıl izlendiği çalışmada 1. yılda hafif displaziye ilerleme %5, 3. yılda %13 olarak saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde ağır displazi veya kanser gelişmemiştir. İlk biyopside komplet intestinal metaplazi ile birlikte atrofi saptanan hastaların 3. yılda %7'sinde, inkomplet metaplazili hastaların %39'unda hafif displaziye ilerleme olmuştur. Aynı zamanda hafif displazili hastaların 1. yılda %7'sinde, 2. yılda % 11'inde, 3. yılda %14'ünde ağır displaziye ilerleme saptanması izlemin gerekliliğini göstermiştir (124). Bizim çalışmamızda ilk endoskopide hastaların 12 (%10,5)'sinde ve kontrol endoskopide 8 (%7,0)'inde atrofi varlığı saptanmıştır. Kontrol endoskopide İM tipinde ve lokalizasyonunda ilerleme olan hastalarda daha fazla oranda atrofi pozitifliği saptanmıştır (p:0,000 ve p:0,033). Fakat hastaların atrofi skorlaması yapılmadığından atrofi şiddeti açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

De Vries ve arkadaşları Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmada artan yaş ve erkek cinsiyeti, daha ileri lezyonlara gidiş ve gastrik kansere ilerleme açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve dahası, erkeklerde

prealign lezyonların gastrik kansere dönüşmesi, kadınlara göre anlamlı şekilde daha hızlı olduğu saptanmıştır (92). You ve arkadaşları yaş ile İM ve displazi arasında ilişki olduğunu bulmuşlar ve yaşın ilerlemesi ile bu lezyonların birikim ve progresyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Premalign lezyonların tümünde kadınlara oranla erkeklerde daha hızlı bir ilerleyiş tespit etmişlerdir. Zaten bu grupta başlangıçta da İM ve displazi daha sık görülmüştür (125). Ülkemizde Ölmez ve ark. yaptığı çalışmada da yaşlı hastalarda genç hastalara oranla daha fazla İM saptanmıştır (83). Yaş ve erkek cinsiyet Borody ve arkadaşlarının çalışmalarında prealign lezyonların ilerlemesinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır (126). Aynı zamanda hastaların 3 yıl takip edildiği bir çalışmada da yaş ve cinsiyet lezyonların ilerlemesinde anlamlı görünmemektedir (124). 1422 vaka ile Kolombiya'nın yüksek riskli bölgesinde yapılan kohort bir çalışmada 5 yıllık takip programında metaplaziden displaziye ilerleme oranı yılda 100 vaka başına 40 yaş altı grupta 2.1, daha yaşlı grupta 4 olarak bulunmuştur (127). Ayrıca Leung ve ark. bulgularına göre 45 yaş üstü bireylerde İM'nin gelişmesi daha genç olanlara göre 2 kat fazladır (128). Bizim çalışmamızda ise İM tipi açısından incelendiğinde 45 yaş altı hastaların %12'sinde ve 45 yaş üstü hastaların %16.9'unda ilerleme saptanmış, erkek hastaların %12,5'inde ve kadın hastaların %19'unda ilerleme saptanmıştır, fakat yaş ve cinsiyet ile İM tipi değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Premalign lezyonlardan gastrik intestinal metaplazinin hastanemizdeki izlem sonuçlarını saptamayı amaçladığımız çalışmamızda; İM tipi, lokalizasyonu ve İM'ye eşlik eden patoloji değişimi açısından incelendiğinde Hp varlığı, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Fakat İM tipi ve lokalizasyonunda ilerleme olan grubun kontrol endoskopisinde daha fazla atrofi varlığı tespit edildi.

Hastanemizde İM tanısı konan 468 hastanın % 71'nin takip dışı olduğu görüldü. Bu durumun muhtemel hasta – hekim iletişim eksikliği ve hastanın İM hakkında yetersiz bilgilendirilmesi nedeni olduğu düşünülebilir. Takibi yapılmış 114 hastadan gastrik ülserli fokal İM mevcut olan bir hastada 1 yıl içinde adenokarsinom ve 1 hastada da 27 ay sonra displazi geliştiği saptandı. Bir yıllık süre adenokarsinom gelişimi açısından kısa bir süre olduğundan hastada gastrik ülserle eşlik eden tesbit edilememiş bir adenokarsinom birlikteliği olduğu düşünülebilir. Diğer hastalarda displazi ya da karsinom görülmedi. Bizim çalışmamızda da İM'ye en sık antrumda rastlandı. Kontrol endoskopisinde karsinom saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrum ve korpusta yaygın olduğu, kontrol endoskopisinde displazi saptanan hastanın ilk endoskopisinde İM'nin antrumda olduğu görüldü. Yaygın İM ve atrofiye sahip olan hastalarda yakın takip gereklidir.

Endoskopik görünümü normal olan 2 hastada alınan biyopsinin patolojik incelemesinde İM tespit edilmiştir. İM değerlendirilebilmesi için endoskopik görünüm normal olsa dahi endoskopik biyopsi ile en az 5 adet biyopsi alınarak gastrik haritalama yapılması gereklidir.

Hastaların takip süreleri 12 ile 150 ay arasında değişmekte olup ortanca değeri $33,5 \pm 2,2$ ay idi. Kontrol endoskopileri 12 ay, 13-24 ay ve 24 aydan sonra yapılan hastalarda İM tipi ve İM'ye eşlik eden patoloji açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilemedi, fakat İM lokalizasyon değişimi açısından incelendiğinde en fazla değişimin 13-24 ay arasında olduğu ve ilerlemenin ise 24 ay sonrasındaki kontrollerde saptandığı görüldü. Çalışmamızda İM'lerin kanser riskini ne ölçüde arttırdığına ilişkin kesin bir sonuca ulaşmak takip süresinin ve hasta sayısının yetersizliği nedeni ile mümkün değildir. Bu çalışmaya göre hastanemizde hastaların periyodik takiplerinin daha düzenli yapılmasına ve İM'nin insan sağlığına etkilerini söylemek için daha uzun süreli izleme ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No 5 version 20, IARC Press, Lyon 2004.
2. Bowles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastro intestinal tract: cancer of the stomach and pancreas. *BMJ* 2001;323:1413–1416.
3. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 2006;118: 2315–2321.
4. 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: 6735–6740.
5. 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.
6. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007;12: 1–15.
7. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al: The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-91.
8. Annie On On Chan, et al. Risk factors for gastric cancer. UpToDate 17 April 2014.
9. Correa P, et al. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. UpToDate. 10 July 2014.
10. Christian T.K.-H. Stadlander. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20(12);2195–2207.
11. Cecilia M Fenoglio Preiser, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, Third Edition, 2008, 135–269.
12. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P. Gastric Carcinoma. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, World Health Organization

Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen
2000 chapter:3, 37–66

13. Yalçın S, Tözün N, Şimşek H, Mide Kanserleri, Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007;135-140.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
15. Kelley JR, Duggan JM, Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56:1–9.
16. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9.
17. Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, et al. Early gastric cancer: report of 58 cases. *Gastric Cancer* 1988; 1: 51-6.
18. Lambert R et al. Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-578 (Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Endoscopic Classification Review Group)
19. Li C, Oh SJ, Macroscopic Borrmann Type as a Simple Prognostic Indicator in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204
20. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117
21. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232:353.
22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
23. Ding SZ, Zheng PY. *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathog* 2012 Dec 8;4(1):18. doi: 10.1186/1757-4749-4-18.

24. Göral V, Mide Kanserinde Etyopatogenez, Güncel Gastroenteroloji, Mart 2015; 19/1: 48-56
25. Erdem L, Helicobacter Pylori İnfeksiyonu ile Mide Kanseri Arasında İlişki, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(51):14-25
26. Nardone G, Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer. Handbook of Immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas, volume 4, edited by M. A. Hayat. Elsev Inc,2006;205–220.
27. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis 2006; 27: 1497.
28. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol 2015.
29. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996; 7: 41.
30. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98: 345.
31. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One 2013; 8:e70955.
32. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2006; 131:1271.
33. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. Viruses 2012 Dec;4(12):3420-39. Review. PMID: 23342366
34. Blot WJ, Li J-Y, Taylor PR et al. Nutritional intervention trials in Linuian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483-1492

35. Jon R.Kelley, John M. Duggan, Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56:1–9.
36. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003; 79: 252.
37. Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med* 1996; 53: 714.
38. Alaçalı M, Gastric Cancer, Screening And Prevention Methods *Ankara Medical Journal* 2012; 12(4):195-198
39. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273:633.
40. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
41. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: *Gastric carcinogenesis*, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.
42. Nardone G. Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, volume 4, edited by M. A. Hayat. Elsevier Inc, 2006; 205–220
43. Zanghieri G, Di Gregorio C. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 year experience of a population based registry. *Cancer*. 1990;66:2047–2051
44. La Vecchia C, Negri E. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70: 50-55.
45. Brenner H, Amdt V. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88: 274-27
46. Sipponen P. Intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Ann Clin Res* 1981;13:139-143
47. Pelayo Correa, Jeanmarie Houghton, Carcinogenesis of *Helicobacter Pylori*, *Gastroenterology* 2007; 133:659–672.

48. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119: 265–272.
49. Moss S.F. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 91–109.
50. Tsujii M, DuBois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostoglandin endoperoxide synthase-2. *Cell* 1995; 83: 493-501
51. Nardone G, Rocco A. Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261–270
52. Wang F, Sun GP, Zou YF, Hao JQ, Zhong F, Ren WJ. MicroRNAs as promising biomarkers for gastric cancer. *Cancer Biomark* 2012;11(6):259-67. doi: 10.3233 /CBM-2012-00284. Review. PMID: 23248184
53. M M Walker. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut* 2003; 52:1–4
54. Leung WK, Kim JJ. Microsatellite Instability in Gastric Intestinal Metaplasia in Patients with and without Gastric Cancer. *Am J Pathol* 2000; 156:537–543
55. Nagini S, Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012 Jul 15;4(7):156-69. doi: 10.4251 /wjgo.v4.i7.156. PMID:22844547
56. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42: 261-84.
57. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 1161-81.
58. Rugge M, Genta RM, OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005;129:1807-8.
59. Beşışık F, Ökten A, Mungan Z, Mide ve Duodenum Hastalıkları, *Gastroenterohepatoloji* 2001;37-74

60. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: Time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2207-10.
61. Busuttil R.A, Boussioutas A. Review article: Intestinal metaplasia: A premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24: 193-201
62. 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.
63. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:493.
64. De Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 18.
65. 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.
66. Harmancı Ö, Korkmaz M, Premalign Mide Lezyonları, *Güncel Gastroenteroloji* 2014 ;67- 71
67. Morgan D, et. al Gastric intestinal metaplasia, *UpToDate*, May 2016
68. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 544.
69. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009322.
70. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32 :1110.
71. Leung WK, Sung JJY. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 1209–1216

72. 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 Research* 1999; 59:1003-1007
73. Samuel B.Ho, Laurie L. Mucin Gene Expression in Normal, Preneoplastic, and Neoplastic Human Gastric Epithelium. *Cancer Research* 1995; 55:2681–2690
74. Erdem L: Yüksek riskli premalign lezyonlarda tarama. *Ulusal Gastroenterohepatoloji Haftası* 2008; 65-78
75. Ming S C, Bajtai A, Correa P, Elster K, Jarvi O, Munoz N, et al. Gastric dysplasia: Significance and pathologic criteria. *Cancer* 1984; 54:1794-801
76. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology* 1994;107:1288-96.
77. Khakoo SI, Lobo AJ. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994; 35: 1172-1175
78. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94
79. Kim YJ, Park JC, Kim JH, et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. *Endoscopy* 2010;42:620-6.
80. Kasuga A, Yamamoto Y, Fujisaki J, et al. Clinical characterization of gastric lesions initially diagnosed as low-grade adenomas on forceps biopsy. *Dig Endosc* 2012;24:331-8.
81. De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.

82. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Research* 1988;48: 3554–3560
83. Olmez Ş, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I; The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes, *Gastroenterology Research and Practice*, pp.1-6 ,2015
84. Erikson NK, Karkkainen PA, Farkkila MA, Arkkila PET, “Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes,” *Digestive and LiverDisease*, vol. 40, no. 5, pp. 355–360, 2008.
85. Özdil K, Sahin A, Kahraman R et al. , “Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients fromTurkey,” *Hepato-Gastroenterology*, vol. 57, no. 104, pp. 1563–1566, 2010
86. Ribeiro MD, Lopes C, Pereira AC, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 177-82
87. Filipe MI, Potet M, Bogomoletz WV et al. Incomplet sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985; 26:1319–1326
88. Rothery GA, Day DW. Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:613–621.
89. Wu M-S, Shun C-T. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter Pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998; 78:125–128.
90. 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.
91. Whiting LJ, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWJ; The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions, *Gut* 2002; 50:378–381
92. Devries A.C, Van Grieken N.C.T , Looman C.W.N, Casparie M.K, De Vries E, Meijer G.A. ve Kuipers E.J: Premalign gastrik lezyonlara sahip hastalarda gastrik kanser riski: Hollanda’da ülke çapında gerçekleştirilen bir kohort çalışması, *Gastroenterology Türkçe Baskı* 2008;3:125-134

93. Mori Y, Arita T, Shimoda K, Yasuda K, Yoshida T, Kitano S. Effect of periodic endoscopy for gastric cancer on early detection and improvement of survival. *Gastric Cancer*. 2001;4:132–6.
94. Park YH, Kim N, Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer, *Journal Of Cancer Prevention* Vol. 20, No. 1, 25-40, March, 2015
95. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR et al. , “Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical ‘indefinite-fordysplasia’ lesions as predictors of gastric neoplasia,” *Human Pathology*, vol. 37, no. 11, pp. 1489–1497, 2006.
96. Zullo A, Hassan C, Romiti A et al. , “Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why,” *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 4, no. 3, pp. 30–36,
97. 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 (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED),” *Virchows Archiv*, vol. 460, no. 1, pp. 19–46, 2012.
98. 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,” *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 63, no. 4, pp. 570–580, 2006.
99. Erdem, N Akbayır, D Sakız, Ca Alkım, H. M Sökmen, Ç Karaca, N Polat, Dispepsili Hastalarda Midenin Prekanseröz Lezyonları İle Karşılaşma Riski, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2005; 4 (2): 78-82
100. You WC, Blot WJ. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res*. 1988;48(12):3518-3523
101. Nomura AM, Stemmermann GN. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86(10):916-923
102. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O. Topographic Patterns of Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431–1438

103. Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 156-158
104. Saruç M, Ozden N, Turkel N, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Brazilian J Med Biol Res* 2003; 36: 747-751.
105. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunali V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1706-11.
106. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group, 1993 May 29;341(8857):1359-62, pubmed
107. Correa P: *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 37-43.
108. Sepulveda AR, Graham DY: Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 517-35.
109. Fuchs C, Mayer R: Gastric carcinoma. *N. Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
110. Atik E, Kantarçeken B, Bülbüloğlu E, Çetinkaya A: *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif hastalarda intestinal metaplazi ve displazi sıklığı, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* ,2005;4(3):168-171
111. Mohar A, Ley C, Guarner J, et al: High frequency of precancerous lesions of gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* and response to treatment, in Chiapas, Mexico. *Gac. Med Mex* 2002; 138(5): 405-10.
112. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, and Kihira K, “A followup study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*,” *Helicobacter*, vol. 3, no. 4, pp. 236–240, 1998.
113. Zhou L, Sung J. J. Y., Lin S. et al., “A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. Pylori* eradication,” *Chinese Medical Journal*, vol. 116, no. 1, pp. 11–14, 2003.
114. Lee Y.-C., Chen T. H.-H., Chiu H.- M. et al., “The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention,” *Gut*, vol. 62, no. 5, pp. 676– 682, 2013

115. Wang J, Xu L, Shi R et al., "Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: ameta-analysis," *Digestion*, vol. 83, no. 4, pp. 253–260, 2011
116. Ito M, Haruma K, Kamada T et al., "Helicobacter pylori eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 16, no. 8, pp. 1449–1456, 2002.
117. Correa P, Fontham ETH, Bravo JC et al., "Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 23, pp. 1881–1888, 2000.
118. de Vries AC and Kuipers EJ, "Epidemiology of premalignant gastric lesions: Implications for the development of screening and surveillance strategies," *Helicobacter*, vol. 12, no. 2, pp. 22–31, 2007.
119. Toyokawa T, Suwaki KI, Miyake Y, Nakatsu M, and Ando M, "Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 25, no. 3, pp. 544–547, 2010.
120. 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
121. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. *Jama* 2004; 291: 187-94.
122. Rokkas T, Pisiolas D, Sechopoulos P. The long term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12(2):32-38
123. Tosun İ, Çakır T: Şanlıurfa Siverek bölgesindeki *helicobacter pylori* pozitifliği oranı ve intestinal metaplazi ile arasındaki ilişki, *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013; 53

124. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57 :177-182.
125. You WC, Chang YS. Epidemiology of precancerous gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8: 375-382
126. Borody TJ, Clark IW, Andrews P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may not reverse severe gastric dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1995;90:498-499
127. Correa P, Haenszel W. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990;50(15):4737-4740
128. Leung WK, ün SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.