

# HELİKOBAKTER PİLORİ GASTRİTLERİNDE İNTESTİNAL METAPLAZİ ALTGRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: GOMORİ'NİN ALDEHİD FUKSİN BOYASININ KULLANILABİLİRLİĞİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Semin AYHAN\*, Dr. Mehmet Akif DEMİR\*, Dr. Aydın İŞİSAG\*, Dr. Murat SARUÇ\*\*, Dr. Nurten KÜÇÜKMETİN\*\*, Dr. Hakan YÜCEYAR\*\*

**ÖZET:** Helikobakter pilori gastritlerinde yangısal sürece bağlı olarak intestinal metaplazi gelişmektedir. İntestinal metaplazi zemininde karsinom gelişimi konusunda yoğun tartışmalar sürmekte, özellikle tip III intestinal metaplazinin mide karsinogenezinde ara basamak olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, tip III intestinal metaplazi olgularının saptanması ve izlenmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda, Helikobakter pilori gastritlerindeki intestinal metaplazi oranını ve altgrupların dağılımını saptamak amaçlanmıştır. Ek olarak, intestinal metaplazi tipini saptamada Gomori'nin aldehid füksini-alcian blue boyasının katkıları araştırılmıştır. Retrospektif olarak değerlendirilen 1328 mide biyopsisinin 254'ünde (%19) intestinal metaplazi saptanmıştır. Bunlar arasında Helikobakter pilori görülen 79 olguda, intestinal metaplazi tiplerinin oranı tip I, tip II ve tip III için sırasıyla %68, %38 ve %11 olarak bulunmuştur. Ayrıca, yüksek demir diamin-alcian blue boyasına göre çok daha az toksik ve ekonomik olan Gomori'nin aldehid füksini-alcian blue boyasının intestinal metaplazinin tanınmasında ve tiplendirilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Helikobakter pilori gastriti, intestinal metaplazi, aldehid füksin boyası.

**SUMMARY:** THE EVALUATION OF SUBTYPES OF INTESTINAL METAPLASIA IN HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS: A STUDY ON USABILITY OF GOMORI'S AL-DEHYDE FUCHSIN STAIN IN ENDOSCOPIC BIOPSIES. Development of intestinal metaplasia due to the inflammatory process in Helicobacter pylori gastritis is a well-known fact. It has been additionally postulated that intestinal metaplasia, especially type III is a possible etiologic factor for gastric carcinogenesis. For this reason, it is important to diagnose and follow up cases with type III intestinal metaplasia. The goals of this study were to determine the rate of intestinal metaplasia and the distribution of subgroups, as well as to reveal the contribution of Gomori aldehyde fuchsin-alcian blue stain in diagnosing the type of intestinal metaplasia. A total of 1328 gastric biopsies were examined retrospectively. Intestinal metaplasia were recognized in 254 cases (19%) of which 79 cases were found to be due to Helicobacter pylori. Of these, the rates of type I, II and III intestinal metaplasia were found as 68%, 38% and 11%, respectively. It is concluded that Gomori aldehyde fuchsin-alcian blue stain is effective to reveal and typing of intestinal metaplasia, being highly economic and much less toxic than high iron diamine-alcian blue.

**KEY WORDS:** Helicobacter pylori gastritis, intestinal metaplasia, aldehyde fuchsin stain.

## GİRİŞ

Kronik gastritlerde, yangısal sürece ve midenin koruyucu fonksiyonlarına bağlı olarak intestinal metaplazi (İM) gelişmesi, şaşırtıcı bir bulgu değildir. Uzun yıllar boyunca İM olgularının izlenmesi, mide karsinogenezinde İM'nin, özellikle de Tip III İM'nin bir ara basamak olduğunu göstermiştir (1-7).

Bilindiği gibi İM, hücrelerin ultrastrüktürel özelliğine, enzim içeriğine ve müninin histokimyasal özelliğine göre üçe ayrılmaktadır (8). Tip I, yapısal ve fonksiyonel olarak ince barsağa benzeyen ve komplet metaplazi olarak da adlandırılan şeklidir. Bu tipte, nispeten az sayıda olan goblet hücreleri, sialomünin ve/veya sulfomünin yapısındaki asidik müninleri içerirken, absorbtif hücreler hiç münin salgılamaz. Tip II ve tip III metaplaziler kolona benzerlik gösteren ve inkomplet metaplazi adı verilen metaplazi şekilleridir. Her ikisinde de goblet hücrelerinde sialomünin ve/veya sulfomünin pozitif iken, aradaki intermediyer kolumnar hücreler, tip II'de sialomünin, tip III'de ise sulfomünin içerirler. Münin içeriğindeki bu farklılık, intestinal metaplazi tiplerinin ayırt edilmesini mümkün kılmaktadır. Tip III İM'deki sulfomünin içeriğini belirlemek için yüksek demir diamin-alcian blue (HID-AB) boyası güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (4). Ancak son yıllarda, Gomori'nin aldehid füksini-alcian blue (GAF-AB) boyasının da asidik müninleri ayırmada kullanılabileceği görülmüştür (9-11).

Kronik gastrit etiyolojisinde en önemli neden olarak, Helikobakter pilorinin (H. pilori) yeri tartışmasız olarak kabul edilmektedir. Organizma aynı zamanda, mide mukozasında fe-

notipik ve genotipik değişiklikler oluşturarak, kanser gelişimindeki olaylar dizisini de başlatmaktadır. Bu nedenle H. pilori, 1994 yılından beri, Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi tarafından I. sınıf karsinojenler arasında kabul edilmektedir (12). Mide karsinogenezindeki bu uzun sürecin, kronik aktif gastrit, atrofi, İM, displazi aşamaları şeklinde olduğu düşünülmektedir. Ancak sonuçta kanserin ortaya çıkışı multifaktoriyeldir ve ara basamaklarda pek çok çevresel etkenin rol oynadığı bilinmektedir (13-16).

Çalışmamızın amacı, GAF-AB boyama yöntemini kullanarak, H. pilori gastriti olan olgularda İM tiplerini saptamak, boyanın kullanılabiliirliğini araştırmak ve rutin boyama yöntemlerimiz arasında bu histokimyasal boyamayı da alarak, özellikle tip III İM olgularının saptanmasını ve izlenmesini sağlamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 1999-2000 yıllarında mide biyopsisi değerlendirilen toplam 1328 olgu yeniden gözden geçirildi. İM saptanmış olan 254 olgu H. pilori gastriti açısından incelendi, İM+H. pilori gastriti olan ve yeterli kesit elde edilebilen 79 olgu çalışmaya alındı. Olympus GIF E veya GIF1-T30 marka endoskop ile endoskopi uygulanmış olan olguların, korpus ve antrumdan biyopsileri değerlendirildi. Biyopsilerde, kontaminasyonu önlemek amacıyla, ayrı biyopsi forsepsleri kullanıldı. Endoskopi sırasında yapılan rapid üreaz testi pozitif olduğu halde, biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, H. pilori saptanmayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hollande solüsyonu ile fikse edilen korpus ve antrum biyopsilerinden rutin doku takibi sonucu elde edilen kesitler,

\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa

\*\* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji A. D., Manisa

**TABLO 1: İNTESTİNAL METAPLAZİ TİPLERİNİN GAF-AB İLE BOYANMASI (11,18).**

| İntestinal metaplazi tipi | Goblet hücreleri                           | Kolumnar hücreler |
|---------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| Tip I, komplet tip        | Sialomüsün (mavi) ve/veya Sulfomüsün (mor) | Müsün içermez     |
| Tip II, İnkomples tip     | Sialomüsün (mavi) ve/veya Sulfomüsün (mor) | Sialomüsün (mavi) |
| Tip III, İnkomples tip    | Sialomüsün (mavi) ve/veya Sulfomüsün (mor) | Sulfomüsün (mor)  |

hematoksilen-eosin (HE) boyası yanı sıra, H. pilori için toluidine blue boyası ve intestinal metaplazi tiplendirme için Gomori'nin aldehid fuksini-alcian blue (pH 2,5) (GAF-AB) boyası ile değerlendirildi.

GAF-AB boyama yöntemi (9): Aldehid fuksin boyasını hazırlamak için önce 100 ml %60'lık alkolde 1gr bazik fuksin çözüldü. Buna 1 ml konsantre hidroklorik asit ve 3 ml paraldehid eklendi. 3 gün oda sıcaklığında olgunlaşmaya bırakılan boya daha sonra 4°C ısıdaki buzdolabında korumaya alındı. Boyama işlemi sırasında, deparafinize edilen ve %70'lik alkolle alınan kesitler, 5 dakika süresince buzdolabındaki aldehid fuksin solüsyonu içinde tutuldu. Daha sonra %70'lik alkolde ve suda yıkamayı takiben 10 dakika alcian blue (pH 2,5) ile zıt boyama yapıldı. Zemin için soluk hematoksilen boyası yapılan kesitler suda yıkanıp, dehidratasyon ve şeffaflandırmadan sonra değerlendirildi. Bu boyama yönteminde sialomüsünler mavi, sulfomüsünler ise mor renkte boyandı. Çalışma olguları ile birlikte boyanan olağan duodenum ve kolon biyopsileri pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Kardia ve antrum biyopsileri, Dixon ve arkadaşları tarafından güncelleştirilmiş olan Sydney Sınıflaması'na göre; lamina propriada kronik yangı, nötrofillerin yol açtığı aktivite, intestinal metaplazi, H. pilori kolonizasyonu, atrofi yönünden değerlendirildi ve hafif-orta-şiddetli şeklinde derecelendirme yapıldı (17). İM tiplendirmesi için Jass ve Filipe tarafından önerilmiş olan sınıflandırmanın bir modifikasyonu uygulandı (11,18). Buna göre yalnızca absorbtif veya intermediyer kolumnar hücrelerin müsün içeriği değerlendirildi, goblet hücrelerinin müsini tiplendirme için kullanılmadı (Tablo 1).

## BULGULAR

İncelenen 1328 mide biyopsisinin 254'ünde (%19) intestinal metaplazi saptandı. Bunlar arasından H. pilori gastritinin eşlik ettiği intestinal metaplazili toplam 79 çalışma olgusunun 46'sı (%58) kadın, 33'ü (%42) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 47, erkeklerin yaş ortalaması 55 olmak üzere tüm olgular erişkin yaş grubundaydı.

Olguların korpus ve antrum biyopsileri güncelleştirilmiş Sydney sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, kronik yangı, aktivite ve H. pilori kolonizasyonu açısından antrum ve korpus biyopsileri farklılık göstermedi (Tablo 2). Atrofi 5 olguda hem antrum, hem de korpusta saptandı. Çalışma olgularının tamamında ise antrum ve korpusta atrofi saptanma oranı sırasıyla %28 ve %25 olarak değerlendirildi.

İM, 13 olguda (%16,5) hem antrum hem korpusta izlendi ve bu olgular "multifokal" olarak kabul edildi. Geriye kalan 66 olgunun 56'sında yalnızca antrumda, 10'unda ise yalnızca korpusta İM saptandı. GAF-AB boyası ile İM tipleri incelendiğinde bazı olguların iki farklı tipi de içerdiği, örneğin tip I İM alanları yanı sıra küçük bir odakta tip II İM alanını da içerdiği görüldü. Bu olgular her iki tip açısından da değerlendirmeye

**TABLO 2: İNTESTİNAL METAPLAZİ SAPTANAN H. PILORI GASTRİTLİ OLGULARDA, KORPUS VE ANTRUM BİYOPSİLERİNİN HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI**

| Histolojik Bulgular | Antrum |         | Korpus |         |
|---------------------|--------|---------|--------|---------|
|                     | %      | n       | %      | n       |
| <b>Kronik yangı</b> |        |         |        |         |
| Hafif               | %2     | (2/79)  | %10    | (8/79)  |
| Orta                | %32    | (25/79) | %42    | (33/79) |
| Şiddetli            | %66    | (52/79) | %48    | (38/79) |
| <b>Aktivite</b>     |        |         |        |         |
| Yok                 | %9     | (7/79)  | %35    | (28/79) |
| Hafif               | %26    | (21/79) | %23    | (18/79) |
| Orta                | %41    | (32/79) | %22    | (17/79) |
| Şiddetli            | %24    | (19/79) | %20    | (16/79) |
| <b>H. pilori</b>    |        |         |        |         |
| Hafif               | %34    | (27/79) | %42    | (33/79) |
| Orta                | %34    | (27/79) | %29    | (23/79) |
| Şiddetli            | %32    | (25/79) | %29    | (23/79) |
| <b>Atrofi</b>       | %28    | (22/79) | %25    | (20/79) |

alındı. 79 olgudan 12'si (%15) bu şekilde iki farklı tip İM alanı içeriyordu. Bunlardan 6'sında tip I ve II, 3'ünde tip I ve III, 3'ünde ise tip II ve III birlikteliği gözlemlendi. Tüm İM alanları, tipleri ve izlendikleri bölgeler yönünden değerlendirildi (Tablo 3).

Tip I (Komplet) İM, 54 olguda (%68) saptandı. Bu olgularda sulfo ve sialomüsün içeren goblet hücreleri dışında boyanma olmadı. Absorbtif hücrelerin apikal uçlarında, fırçamsı kenar, düzgün olarak izlenebildi (Resim 1).

Tip II (İnkomples) İM, 30 olguda (%38) görüldü. Bu olgularda, goblet hücreleri sulfomüsün ve sialomüsün içerdikleri için mavi-mor renkte boyanırken, bunlar arasındaki intermediyer kolumnar hücrelerde, yalnızca mavi renkte boyanan granüller sialomüsün pozitifliği olarak değerlendirildi (Resim 2).

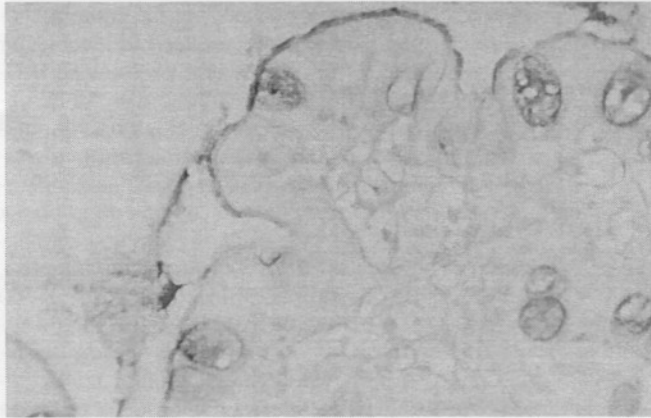
Tip III (İnkomples) İM ise 9 olguda (%11) izlendi. Bu olgularda, HE boyasında, goblet hücreleri arasında yer alan hücreler, aynı tip II İM'de olduğu gibi, fırçamsı kenar göstermeyen ve "intermediyer" olarak adlandırılan kolumnar hücre karakterinde hücrelerdi (Resim 3). İntermediyer kolumnar hücrelerde, hücrenin lümene bakan kısmında mor renkte boyanan sulfomüsün granülleri görüldü (Resim 4). Bazı olgularda, boyanma yoğunluğuna bağlı olarak mavi ve mor renkleri ayırt etmek sorun yarattı. Bu olgularda, GAF-AB boyası tekrarlanarak, mor rengin açık ve net olarak saptanması koşulunda, tip III İM tanısına gidildi.

## TARTIŞMA

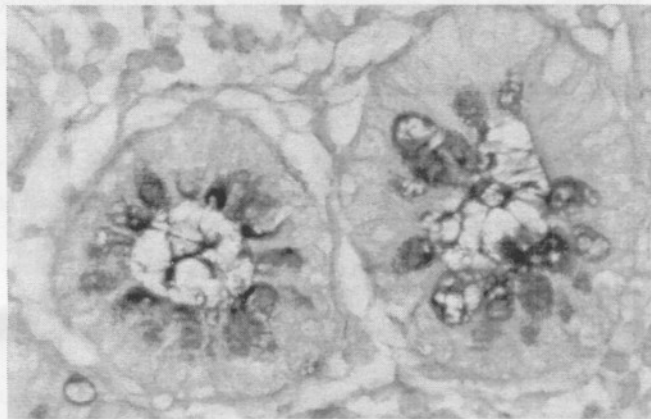
H. pilori gastriti ve İM arasındaki ilişki konusunda pek çok çalışma yapılmış ve H. pilori'nin İM gelişimi için uygun bir ortam yarattığı sonucuna varılmıştır (19, 20). Yapılmış olan ça-

**TABLO 3: İM TİPLERİNİN BÖLGELERE GÖRE DAĞILIMI**

| İM tipleri | Yalnız Antrum | Yalnız Korpus | Antrum ve Korpus | Toplam |
|------------|---------------|---------------|------------------|--------|
|            | n             | n             | n                | n      |
| Tip I      | 41            | 8             | 5                | 54     |
| Tip II     | 20            | 4             | 6                | 30     |
| Tip III    | 8             | 1             | -                | 9      |



**Resim 1:** Yalnızca goblet hücrelerinde sialomüsin ve sulfomüsin pozitifliği gösteren tip I intestinal metaplazi (GAF-AB, x400)



**Resim 2:** Tip II intestinal metaplazi alanında goblet hücreleri arasındaki intermediyer hücrelerde sialomüsin pozitifliği (GAF-AB, x400)

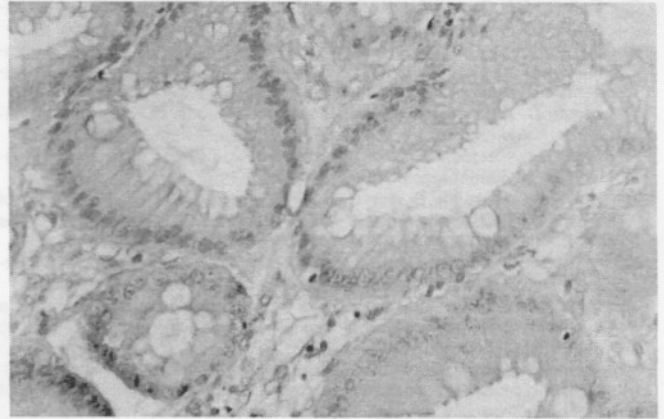
İşmalarda midede İM saptanma oranları konusunda %20, %23, %25 gibi değerler bildirilmektedir (4, 9, 21). Bizim biyopsilerimizde İM oranı %19'dur. Bu sonuç, diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, İM alanlarının saptanması ancak patoloğun incelediği biyopsi alanı ile sınırlıdır. Oysa bilindiği gibi İM multifokal gelişme özelliği olan patolojik bir süreçtir. Bu durumda örneklemeye bağlı olarak İM alanlarının atlanması çok yüksek bir olasılıktır. Bu olasılığı araştıran bir çalışmada, İM oranı %78 olarak saptanmıştır (22). Söz konusu çalışmada, midede belirli lokalizasyonlardan olmak üzere her hastadan 15-25 biyopsi örneği değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmanın sonucunda, klasik lokalizasyonlar olan korpus, antrum ve incisura angularisten toplam dört-beş örnek alınması ile hastaların %4-62'sinde İM'nin gözden kaçabileceği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, özellikle İM'nin en yüksek oranda saptandığı incisura angularis bölgesi başta olmak üzere değişik lokalizasyonlardan çok sayıda biyopsi almak önerilmektedir (23).

Genel olarak metaplazi, hücrelerin, değişen ortam koşullarına verdikleri bir uyum yanıtıdır. Sulfomüsinlerin de peptik zedelenmeye karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (24). Kolon mukozasındaki sulfomüsinler ve sialomüsinler bakteriyel enzimlere dirençlidir. Bunların parçalanması için sialidaz, sulfataz ve O-açıl esteraz gibi enzimler gereklidir (25). Bu koruyucu özellikleri olan müsinler, kalıcı ileostomili hastaların metaplastik ileum mukozalarında da görülmüştür (26). H. pilori gastritlerinde de sulfomüsin ve sialomüsin içeren İM gelişimi, mide mukozasını koruyucu bir yanıt olarak kabul edil-

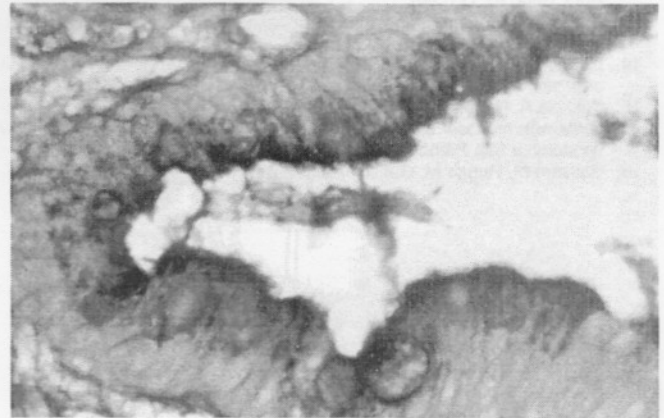
mektedir (10).

İM'nin tipleri ile mide kansinomu arasındaki ilişki ise kesin sonuca ulaşmamıştır. Çalışmaların büyük kısmı, tip III İM 'nin kanser ile sıkı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (1,4-7,27, 28). Bu çalışmalarda tip III İM'nin preneoplastik ya da paraneoplastik bir lezyon olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tip III İM'nin kansinom riskini arttırmadığını ya da diğer İM'lerden farklı olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (21,29). Ancak tip III İM olgularının izlemi sonucu erken mide kanserlerini saptayabilme oranındaki artış, tip III İM'yi araştırmayı ve bu olguları izlemeyi gerekli kılmaktadır.

İM altgruplarını belirlemek için farklı boyama yöntemlerini kullanan değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan HID-AB boyasını kullanan bir çalışmada, tip I %85, tip II %20 ve tip III %10 oranında saptanmıştır (4). 267 olgu ile yapılan bu çalışmada, aynı olguda farklı İM altgruplarının bir arada olabileceği görülmüş ve her iki tip de değerlendirilmiştir. H. pilori gastritli olgularda çalışan Craanen ve ark. ise HID-AB ile tip I'i olguların %99'unda, tip II'yi %76'sında, tip III'ü %11'inde saptamışlardır (19). GAF-AB boyasını uygulayan Mullen ve ark. tip I'i %63, tip II'yi %54, tip III'ü %26 oranında izlemişlerdir (10). GAF-AB boyasını uygulayan diğer bir araştırmacı grubu olan Shah ve ark. ise, iki İM altgrupunun bir arada olduğu olgularda daha yüksek dereceli İM'yi geçerli kabul ederek değerlendirme yapmış ve sırasıyla tip I'i %32, tip II'yi %50, tip III'ü %18 oranında saptamıştır (9). Bizim çalışmamızdaki oranlar ise %68, %38 ve %11 şeklindedir ve Mullen'in çalış-



**Resim 3:** Fırçamsı kenarı olmayan kolumnar hücreler ve goblet hücrelerinden oluşan tip III intestinal metaplazi alanı (HE, x200)



**Resim 4:** Tip III intestinal metaplazide goblet hücreleri arasındaki intermediyer hücrelerde, lümene bakan kısımda sulfomüsin pozitifliği (GAF-AB, x400)

TABLO 4: FARKLI ÇALIŞMALARDA SAPTANAN İM ORANLARI

| İM tipleri | Filipe (4)*<br>% | Craanen (19)*<br>% | Shah (9)**<br>% | Mullen (10)**<br>% | Ayhan**<br>% |
|------------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| Tip I      | 85               | 99                 | 32              | 63                 | 68           |
| Tip II     | 20               | 76                 | 50              | 54                 | 38           |
| Tip III    | 10               | 11                 | 18              | 26                 | 11           |

\*: HID-AB boyama yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

\*\*: GAF-AB boyama yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

masında elde ettiği değerler ile uyumludur (Tablo 4).

İM saptanması konusunda iki farklı boyama yöntemini de kullanan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, en sık gözlenen metaplazi, tip I, en az görülen ise tip III'tür. Karsinogenezde risk faktörü olması nedeniyle tip III İM özel olarak incelendiğinde görülme sıklığı %10-%25 arasında değişmektedir. Tip III İM'yi saptamada "altın standard" olarak HID-AB boyama yöntemi önerilmektedir. Ancak bu boyanın uygulama şekli, 24 saat gibi uzun bir süre gerektirmektedir. Boyama sonucu her işlemden taze olarak hazırlanmak zorundadır ve içerdiği kimyasal maddeler inhale edildiğinde veya temas ile tok-

sik etkiler oluşturmaktadır. Tüm bu sorunlar nedeni ile rutin incelemelerde kullanıma elverişli bir boyaya değildir. GAF-AB boyama yöntemi ise HID-AB ile kıyaslandığında çok daha pratik, 15-30 dakikada yapılabilen bir boyadır. Boya hazırlandıktan sonra buzdolabında saklanabilmekte ve etki-si kayboluncaya kadar yeniden kullanılabilmektedir. Bu nedenle sonuçta maliyeti çok daha düşük olmaktadır (9-11). Ancak her iki yöntemi kıyaslayan bir çalışmada HID-AB ile karşılaştırıldığında, GAF-AB'nin duyarlılığı %85, özgünlüğü %100

olarak bulunmuştur (9). Bu nedenle de HID-AB boyası, İM tiplendirmesinde güvenilir bir yöntem olarak ilk sırada önerilmektedir (4,19). GAF-AB boyasında ise duyarlılığı azaltan etken tam olarak açık değildir. Sulfomüsünlerin düşük düzeyde olması ya da sialomüsünlerin güçlü mavi rengi ile zayıf mor boyanan sulfomüsünlerin maskelenmesi bir neden olabilir (30). Bizim olgularımızda da mavi ve mor renkler arasındaki örtüşme ve iki renk arasındaki yakınlık tiplendirmede zorluk yaratmıştır. Ancak avantaj ve dezavantajları birlikte değerlendirildiğinde, GAF-AB yönteminin, İM tiplendirmesinde pratik bir yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* 1980; 4:271-279.
- Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1980; 33:801-810.
- Rothery GA, Day DW. Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38:613-621.
- 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; 26:1319-1326.
- Huang C, Xu J, Huang J, et al. Sulphomucin colonic type intestinal metaplasia and carcinoma of the stomach. *Cancer* 1986; 57:1370-1375.
- Matsukuma A, Mori M, Enjoji M. Sulphomucin-secreting intestinal metaplasia in the human gastric mucosa. *Cancer* 1990; 66:689-694.
- 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; 32:1110-1113.
- Goldman H. Stomach. In: Ming S, Goldman H eds. *Pathology of the gastrointestinal tract*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:530-532.
- Shah KA, Deacon AJ, Dunscombe P, Price AB. Intestinal metaplasia subtyping: evaluation of Gomori's aldehyde fuchsin for routine diagnostic use. *Histopathology* 1997; 31:277-283.
- Mullen PJ, Carr N, Milton JD, Rhodes JM. Immunohistochemical detection of O-acetylated sialomucins in intestinal metaplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology* 1995; 27:161-167.
- Günther T, Hackelsberger A, Malfetherneier P, Roessner A. Is typing of metaplasia at the squamocolumnar junction revealing its aetiology? *Virchows Arch* 2000; 436:6-11.
- Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:177-240.
- Nomura A, Stemmermann GN. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:294-303.
- Rugge M, Cassaro M, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori* in promotion of gastric carcinogenesis. *Dig Dis Sci* 1996; 41:950-955.
- Kokkola A, Haapiainen R, Laxen F, et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: A follow up study. *J Clin Pathol* 1996; 49:979-984.
- Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1431-1438.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-1181.
- Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981; 13:913-939.
- Craanen ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992; 33:567-600.
- Shousa S, el-Sherif AM, el-Guneid A, et al. *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia: comparison between British and Yemeni patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1373-1376.
- Ramesar KC, Sanders DS, Hopwood D. Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1987; 40:1287-1290.
- El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: Role of the Sydney system. *Hum Pathol* 1999; 30:72-77.
- Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach: a status report. *Cancer* 1994; 74:556-564.
- Hightower NC, Janowitz HD. In: Brobeck JR ed. *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980:45.
- Rhodes JM. Colonic mucus and mucosal glycoproteins: the key to colitis and cancer? *Gut* 1989; 30:1660-1666.
- Segura DI, Montero C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer* 1983; 52:498-503.
- Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31:1097-1104.
- Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57:324-329.
- Tosi P, Filipe MI, Baak JP, et al. Morphometric definition and grading of gastric intestinal metaplasia. *J Pathol* 1990; 161:201-208.
- Spicer SS, Meyer DB. Histochemical differentiation of acid mucopolysaccharides by means of combined aldehyde fuchsin-alcian blue staining. *Am J Clin Pathol* 1960; 33:453-460.