



Üst gis endoskopide semptom-histopatoloji ilişkisi

Symptom-histopathology relation in upper GI endoscopy

Emre Günay, Erkan Özkan, Hacı Mehmet Odabaşı, Hacı Hasan Abuoglu, Cengiz Eriş, Mehmet Kamil Yıldız, Süleyman Atalay

Amaç: Bu makalenin amacı, endoskopi öncesi hastalardan alınan bilgilerin endoskopik histopatolojik bulgularla korelasyonunu incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011-Eylül 2012 arasında üst GİS endoskopi yapılan 1536 olgu, yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Alarm semptomları, dispeptik yakınmaları, epigastrik ağrı şikayeti, gastroözofageal reflü (GÖR) semptomları olan hastalar kaydedildi. Histopatolojik inceleme için örnek alınan hastalarda *H. pylori* taraması doku Giemsa boyası ile değerlendirildi. Hastalar tarafından verilen bilgiler, endoskopik histopatolojik inceleme bulguları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 624'ü (%40,6) erkek 912'si (%59,4) kadındı. Ortalama yaş 45 idi (18-90). Dispeptik şikayetleri olan hastaların 416'sında (%58,8), epigastrik ağrı şikayeti olan hastaların 172'sinde (%54,4), GÖR semptomları olan hastaların 52'sinde (%28,3) ve alarm semptomları olan hastaların 128'inde (%50,8) *H. pylori* pozitif olarak saptandı. Dispeptik şikayetleri olan hastaların 4'ü (%0,6) ve alarm semptomları olan hastaların 20'si (%7,9) mide kanseri tanısı aldı.

Sonuç: Bir hastaya üst GİS endoskopi planlanırken dikkat edilecek ana unsur alarm semptomlarından en az birinin varlığıdır. Alarm semptomlarından en az birinin varlığında hastanın yaşı ne olursa olsun mutlak üst GİS endoskopi endikasyonu mevcuttur. 50 yaş altı ve alarm semptomu bulunmayan hastalarda üst GİS endoskopi yapılmadan önce medikal tedavi denenebilir. Endoskopi sonucunda reflü özofajit tanısı almamış ancak GÖR semptomları olan hastalar, başlangıç tedavi ile semptomlar gerilese bile mutlaka uzun dönem tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopi, gastroskopi, *H. pylori*, mide kanseri, alarm semptomları

Objective: The purpose of this article is to examine the correlation between information obtained from patients before endoscopy and histopathological findings.

Material and Methods: One thousand, five hundred and thirty-six patients underwent upper GI endoscopy between January 2011-September 2012, without distinction of age and sex were included in the study. Patients with alarm symptoms, dyspepsia, epigastric pain, gastroesophageal reflux were recorded. Tissue samples taken for histopathological examination and *H. pylori* screening were evaluated by Giemsa stain. The information given by the patients and histopathological findings were comparatively evaluated.

Results: Six hundred and twenty-four patients (40.6%) were male and 912 (59.4%) were female. Mean age was 45 years (18-90). *H. pylori* was positive in 416 patients with dyspepsia (58.8%), 172 patients with epigastric pain (54.4%), 52 patients with GER symptoms (28.3%) and 128 patients with alarm symptoms (50.8%). Four patients with dyspepsia (0.6%) and 20 patients with alarm symptoms (7.9%) were diagnosed with stomach cancer.

Conclusion: The main factor should be considered as the presence of at least one of the alarm symptoms when planning an upper GI endoscopy in a patient. In the presence of at least one of the alarm symptoms, an upper GI endoscopy should be performed regardless of age. Under the age of 50 and for patients without alarm symptoms, medical treatment can be tried before performing upper GI endoscopy. Patients with GER symptoms but not diagnosed as reflux esophagitis, should be treated long-term even when symptoms decline with initial treatment.

Key Words: Endoscopy, gastroscopy, *H. pylori*, gastric cancer, alarm symptoms

Haydarpaşa Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Dr. Emre Günay

Haydarpaşa Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 414 45 02
e-posta:
emregunay2000@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 14.06.2013
Kabul Tarihi / Accepted: 17.08.2013

©Telif Hakkı 2013 Türk
Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish
Surgical Association

Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

GİRİŞ

Günlük endoskopi vakalarının sayısındaki artış ve karmaşıklık, hastalardan alınan kaliteli bilgi ihtiyacını artırır. Epigastrik ağrı ile başvuran, 50 yaş üzerindeki hastalarda endoskopi primer tanı yöntemidir. İleri yaş ve alarm semptomlarının (disfaji, kusma, gastrointestinal kanama, anemi, iştahsızlık ve kilo kaybı) varlığı maligniteye işaret edebilir (1). Ayrıca alarm semptomları olan daha genç hastalara da endoskopi yapmak gerekir. Daha genç hastalarda öncelikle tedavi denenebilir. Eğer hastaya *H. pylori* enfeksiyonu tanısı konulmuşsa ve tedaviye rağmen semptomlar devam ediyorsa bu aşamadan sonra üst GİS endoskopi planlayan merkezler vardır. Bu makalenin amacı, endoskopi öncesi hastalardan alınan bilgilerin endoskopik histopatolojik bulgularla korelasyonunu incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2011-Eylül 2012 arasında üst GİS endoskopi yapılan 1536 olgu, yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Alarm semptomları, dispeptik yakınmaları, epigastrik ağrı şikayeti, gastroözofage-

al reflü (GÖR) semptomları olan hastalar kaydedildi. Histopatolojik inceleme için örnek alınan hastalarda *H. pylori* taraması doku Giemsa boyası ile değerlendirildi. Hastalar tarafından verilen bilgiler, endoskopik histopatolojik inceleme bulguları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışma retrospektif bir vaka taraması ve irdelemesi olduğu için çalışmaya dahil edilen hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair onam alınmadı ancak endoskopi yapılan hastaların endoskopi işlemi öncesi işlemin riskleri ve komplikasyonlarına yönelik aydınlatılmış onamları alınmış idi. Bu çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNE-AH-KAEK 2013/34 (HNEAH-KAEK 2013/KK/34) karar numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında tek gözlü düzenlerde Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 624'ü (%40,6) erkek 912'si (%59,4) kadındı. Ortalama yaş $45,4 \pm 19,2$ idi (18-90). 708 (%46,1) hastaya dispeptik yakınmalar (bu hastaların 112'sine medikal tedaviye yanıt vermeyen dispeptik şikayetler), 316 (%20,6) hastaya epigastrik ağrı, 184 (%12) hastaya gastroözofageal reflü semptomları ve 252 (%16,4) hastaya alarm semptomları (bu hastaların 132'sine demir eksikliği anemisi, 36'sına melena) nedeniyle üst GİS endoskopi yapıldı. *H. pylori* tedavisi alan 36 (%1,8) hastaya, mide ca nedeniyle gastrektomi uygulanmış olan 28 (%1,8) hastaya ve peptik ulkus perforasyonu nedeniyle opere olan 12 (%0,8) hastaya kontrol amaçlı üst GİS endoskopi yapıldı. Dispeptik şikayetleri olan hastaların 416'sında (%58,8), epigastrik ağrı şikayeti olan hastaların 172'sinde (%54,4), GÖR semptomları olan hastaların 52'sinde (%28,3) ve alarm semptomları olan hastaların 128'inde (%50,8) *H. pylori* pozitif olarak saptandı. Şekil 1, Tablo 1'de görüldüğü üzere dispeptik yakınmalarla *H. pylori* pozitifliği arasında tek gözlü düzenlerde ki-kare testine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı. Dispeptik şikayetleri olan hastaların 4'ü (%0,6) ve alarm semptomları olan hastaların 20'si (%7,9) mide kanseri tanısı alırken, epigastrik ağrı ve GÖR semptomlarıyla başvuran toplam 500 hastanın hiçbirinde mide kanseri saptanmadı. Dispeptik şikayetler nedeniyle üst GİS endoskopi yapılarak mide kanseri (adenokarsinom) tanısı alan 4

hastada *H. pylori* negatif idi. Alarm semptomları nedeniyle üst GİS endoskopi yapılarak mide kanseri saptanan 20 (%7,9) hastanın 18'inde histopatolojik tanı adenokarsinom iken 2'sinde malign lenfoma idi. Malign lenfoma tanısı alan hastalarda *H. pylori* pozitif iken adenokarsinom tanısı alan 18 hastanın 4'ünde *H. pylori* pozitifliği saptandı. Şekil 2, Tablo 2'de mide kanseri ile *H. pylori* arasındaki ilişki gösterilmiştir. Dispeptik şikayetler nedeniyle üst GİS endoskopi yapılan hastaların 24'ünde reflü özofajit bulguları saptanırken bu hastaların 12'sinde *H. pylori* pozitifliği mevcuttu. Epigastrik ağrı şikayeti olan hastaların 8'inde reflü özofajit bulguları saptanırken bu hastaların 4'ünde *H. pylori* pozitifliği mevcuttu. GÖR ve alarm semptomları ile başvuran hastaların hiçbirinde reflü özofajit bulgusu saptanmadı.

TARTIŞMA

Dispeptik yakınmaları ve epigastrik ağrı şikayeti olan hastalara, 50 yaşın altında iseler ve kolelitiazis tanıları yok ise üst GİS endoskopi yapılmaksızın *H. pylori* eradikasyonuna yönelik tedavi uygulanması bir seçenek olabilir. Çünkü bu durumlar için tedavide *H. pylori* enfeksiyonunun ortadan kaldırılması ve proton pompa inhibitörleri ile mide asidi inhibisyonu esas alınmaktadır (2). Ancak tedavi sonrası şikayeti gerilemeyen hastalara mutlaka üst GİS endoskopi planlanmalıdır.

Kliniğimizin genel yaklaşımı yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın alarm semptomları olan her hastaya rutin üst GİS endosko-

Tablo 1. Üst GİS endoskopi endikasyonu *H. pylori* ilişkisi

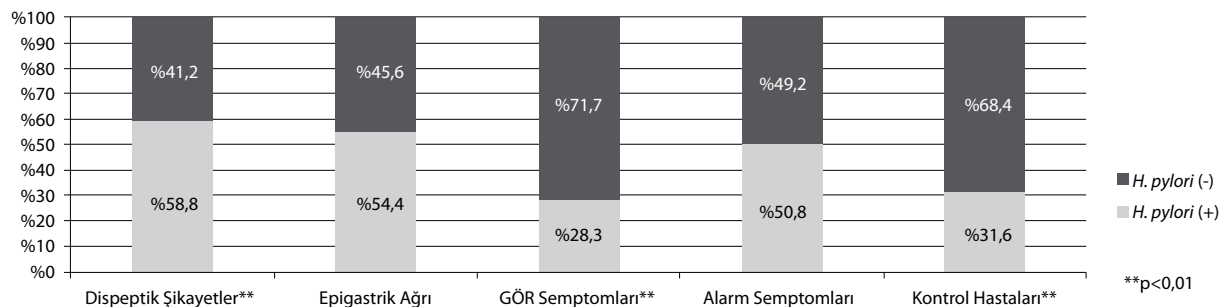
Üst GİS Endoskopi Endikasyonu	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	p
Dispeptik Şikayetler (n=708)	416 (%58,8)	292 (%41,2)	0,001**
Epigastrik Ağrı (n=316)	172 (%54,4)	144 (%45,6)	0,115
GÖR Semptomları (n=184)	52 (%28,3)	132 (%71,7)	0,001**
Alarm Semptomları (n=252)	128 (%50,8)	124 (%49,2)	0,801
*Kontrol Hastaları (n=76)	24 (%31,6)	52 (%68,4)	0,001**

Tek gözlü düzenlerde ki-kare testi ** $p < 0,01$

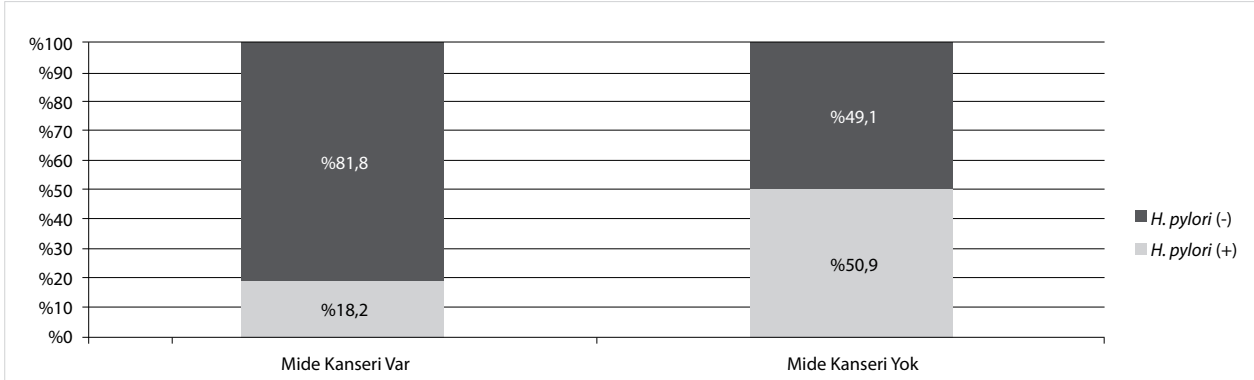
**H. pylori* tedavisi alan 36 hasta, mide ca nedeniyle gastrektomi uygulanmış olan 28 hasta ve peptik ulkus perforasyonu nedeniyle opere olan 12 hasta

Tablo 2. Mide kanseri *H. pylori* ilişkisi

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
Mide kanseri var (n=22)	4 (%18,2)	18 (%81,8)
Mide kanseri yok (n=1514)	770 (%50,9)	744 (%49,1)



Şekil 1. Üst GİS Endoskopi Endikasyonu *H. pylori* ilişkisi



Şekil 2. Mide Kanseri *H. pylori* ilişkisi

pi uygulamak ve major bir patoloji saptanmasa bile antrumdan biyopsi almaktır. Biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi neticesinde *H. pylori* üremesi olan hastalara tedavi sonrası kontrol üst GİS endoskopi yapılarak eradikasyon kontrolü sağlanmaktadır. Alarm semptomları olmayan ve ilk endoskopi normal olan hastalara kontrol endoskopi önerilmemektedir. Ancak, bu önerinin sonuçları ile ilgili pek fazla bilgi yoktur (3). 2004 yılı Ağustos ayında Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde, antisekretuar ilaçlarla ampirik tedavi önerilmiş olup sadece alarm semptomlarının varlığında endoskopi yapılması tavsiye edilmiştir (4).

Wegman (5) tarafından yapılan bir çalışmada Türk kökenli erkek ve kadın göçmenlerde *H. pylori* varlığını değerlendirmede endoskopiye tanınal verimliliği incelenmiştir.

Kliniğimizde kolelitiazis nedeniyle ameliyat edilecek olan hastalara da rutin olarak endoskopi yapılmaktadır. Bu hastalar epigastrik ağrı şikayeti olan hastalar kategorisine dahil edilmiştir çünkü kliniğimizde kolesistektomi endikasyonu olarak kabul edilen ana semptom karın ağrısıdır.

Başka bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak, disfaji, kilo kaybı, iştahsızlık ve anemi gibi alarm semptomları ile başvuran hastalarda endoskopi ilk-basamak tanı yöntemi olarak ele alınmıştır. Endoskopiyle birlikte biyopsi alınması, mide kanserinin tanısında altın standarttır ancak yalancı negatiflik oranının %19'lara vardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6). Bu durumdan ötürü endoskopik görüntüsü kanser açısından yüksek şüphe içeren lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi neticesinde malignite lehine bulgu saptanmaması, bizi endoskopiye tekrarlamaya ve lezyondan tekrar çoklu biyopsiler almaya yöneltmelidir. Dispeptik yakınmalar ve epigastrik ağrı şikayetleriyle birlikte veya bu şikayetlerden bağımsız olarak alarm semptomlarından en az birinin olması, yaş farkı gözetmeksizin mide kanseri riskini %0,6'dan %7,9'a çıkarttığı için mutlak üst GİS endoskopi endikasyonu doğurmaktadır. 2005-2008 yılları arasında Oxford'da yapılan bir çalışmada endoskopi yapılan 9764 hastanın 74'ünde (%0,75) mide kanseri saptanmış olup mide kanseri saptanan 74 hastanın 68'inde (%91,9) mide kanseri alarm semptomlarıyla ortaya çıkmıştır (6). Fransen ve ark. (7) tarafından yapılan bir çalışmada alarm semptomları nedeniyle endoskopi yapılan hastalarda mide kanserinin ortalama prevalansı %2,8 olarak hesaplanmıştır. Boldys ve ark. (8) ise yaş ve alarm semptomlarının, en azından gastrik kanser preva-

lansının yüksek olduğu bölgelerde, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ihtiyacının belirteci olamayacağı görüşündedirler çünkü Polonya'da yaptıkları bir çalışmada ortalama yaşın 44 olduğu 860 hastaya yapılan endoskopik incelemelerin neticesinde 83 hastada gastrik kanser (12 erken evre, 71 ileri evre) saptamışlardır.

Mide kanseri ile *H. pylori* arasındaki ilişkiye dikkat çeken Kato (9) ve Rathbone (10) tarafından yazılmış ve benzeri daha önce yayınlanmış olan pek çok makalenin aksine, artık ülkemizde mide kanseri ile *H. pylori* arasındaki korelasyonun gün geçtikçe anlamını yitirmekte olduğu mu yoksa mide kanseri insidansında azalmaya bağlı olarak mı böyle bir yanılgıya düğüldüğü tartışma konusudur.

Çalışmamızda çeşitli sebeplerle üst GİS endoskopi yapılan 1536 hastanın 24'ünde (%1,6) mide kanseri saptanmış olup bu hastaların 6'sında *H. pylori* pozitif bulunmuştur. Bu 6 hastanın 4'ünde histopatolojik tanı adenokarsinom iken 2'sinde malign lenfoma olarak rapor edilmiştir. Malign lenfoma olarak rapor edilen hastalarda *H. pylori* pozitif olarak saptanmıştır. Andriani ve ark. (11) tarafından yapılan bir çalışmada mide lenfoması ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olan hastaların tanımlanmasında, başarı şansı sınırlı olsa da, proton pompası inhibitörü testi kullanılabilir. Bu yaklaşımın sorgulanabilir olmasına rağmen, eğer hastaların semptomları mide asidi ile ilişkiliyse ve hastaların gastroözofageal reflü hastalığı mevcut ise, proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinin etkinliğini belirlemek için değerlendirilebilir (12). Grande ve ark. (13) tarafından 2005-2007 yılları arasında GÖRH olan 215 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 148 hastada özofajit bulgusu saptanmazken 67 hastada reflü ile ilişkili hafif derecede (Savary-Miller sınıflamasına göre grade I-II) özofajit saptanmıştır. GÖRH, özofagus erozyonu, ülserasyon, darlık ve Barrett özofagus gibi çeşitli lezyonlarla ilişkilidir. Reflü ile ilişkili semptomlar ve lezyonlar birlikte var olmak zorunda değildir ancak tipik semptomlardan şikayetçi olan hastaların %30-70'ine yapılan endoskopide özofajit bulgusu saptanmamıştır (14). Çalışmamızda ise GÖR semptomları ile başvuran hastaların hiçbirinde endoskopide reflü özofajit bulgusu saptanmamıştır. Bu nedenle, non-eroziv reflü hastalığı ve eroziv özofajit, gastroözofageal reflü hastalığının en sık rastlanan klinik özelliklerini temsil eder. Klasik reflü belirtileri olan hastaların önemli bir kısmında özofajitin

endoskopik kanıtına rastlanmaz. Bu grup hastalar, gastroözofageal reflü hastalığının zayıflatılmış bir şekli olarak kabul edilir (13). Birçok araştırmacının ortak fikri, özofajiti olan ve olmayan gastroözofageal reflü hastaları arasında semptomların insidansı açısından fark olmadığıdır (15, 16). Bu nedenle sadece semptomlara dayanarak reflü hastalığı ile birlikte özofajitin varlığını veya yokluğunu kabul edemeyiz. Daha önce de bahsettiğimiz başka bir çalışmada, gastroözofageal reflü hastalığının tipik semptomlarıyla başvuran ve alarm semptomları olmayan hastalar, özofageal mukozal hasar olup olmadığı bilinmeksizin ampirik olarak tedavi edilmiştir. PPI tedavisine yanıt veren, özofajiti olmayan hastaların sadece %25'inde antireflü tedavi uygulanmadan semptomlar gerilemektedir (17). Bu bulgular ışığında, özofajiti olmayan hastaların çoğunda ilk tedavi semptomlarda gerileme sağlasa bile uzun-dönem tedavinin gerekliliğinden bahsedebiliriz.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları olarak vardığımız kanı, bir hastaya üst GİS endoskopi planlanırken dikkat edilecek ana unsurun alarm semptomlarından en az birinin varlığı olduğudur. Alarm semptomlarından en az birinin varlığında hastanın yaşı ne olursa olsun mutlak üst GİS endoskopi endikasyonu mevcuttur. 50 yaş altı ve alarm semptomu bulunmayan hastalarda üst GİS endoskopi yapılmadan önce medikal tedavi denenebilir. Endoskopi sonucunda reflü özofajit tanısı almamış ancak GÖR semptomları olan hastalar, başlangıç tedavisi ile semptomları gerilese bile mutlaka uzun dönem tedavi edilmelidir. Dirençli reflü ile ilişkili semptomları olan ve özofajitin endoskopik kanıtı olmayan iyi seçilmiş hastalarda tedavi seçenekleri arasında cerrahi de düşünülmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - E.G., E.Ö.; Tasarım - E.G., M.K.Y.; Denetleme - H.M.O., C.E.; Kaynaklar - E.G., H.H.A.; Malzemeler - S.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.G.; Analiz ve/veya yorum - E.G., E.Ö., H.M.O., M.K.Y.; Literatür taraması - E.G., S.A., E.Ö., C.E.; Yazıyı yazan - E.G.; Eleştirel inceleme - E.G., E.Ö., H.M.O.; Diğer - E.G., H.H.A., C.E., S.A.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee.

Author Contributions

Concept - E.G., E.Ö.; Design - E.G., M.K.Y.; Supervision - H.M.O., C.E.; Funding - E.G., H.H.A.; Materials - S.A.; Data Collection and/or Processing - E.G.; Analysis and/or Interpretation - E.G., E.Ö., H.M.O., M.K.Y.; Literature Review - E.G., S.A., E.Ö., C.E.; Writer - E.G.; Critical Review - E.G., E.Ö., H.M.O.; Other - E.G., H.H.A., C.E., S.A.

KAYNAKLAR

1. Salo M. Age, symptoms and upper gastrointestinal malignancy in primary care endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 122-127. [\[CrossRef\]](#)
2. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599.
3. Oksanen A. Role of earlier gastroscopy in predicting findings on repeat gastroscopy in a population with a low H. pylori prevalence. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1044-1049. [\[CrossRef\]](#)
4. Bowrey DJ, Griffin SM, Wayman J, Karat D, Hayes N, Raimes SA. Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked. *Surg Endosc* 2006; 20: 1725-1728. [\[CrossRef\]](#)
5. Wegman AI. Gastroscopy in immigrants of Turkish descent. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1187-1190. [\[CrossRef\]](#)
6. Vradelis S, Maynard N, Warren BF, Keshav S, Travis SP. Quality control in upper gastrointestinal endoscopy: detection rates of gastric cancer in Oxford 2005-2008. *Postgrad Med J* 2011; 87: 335-339. [\[CrossRef\]](#)
7. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1045-1052. [\[CrossRef\]](#)
8. Boldys H, Marek TA, Wanczura P, Matusik P, Nowak A. Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy* 2003; 35: 61-67. [\[CrossRef\]](#)
9. Kato M. Recent knowledge of the relationship between Helicobacter pylori and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 828-837. [\[CrossRef\]](#)
10. Rathbone M. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 83-97. [\[CrossRef\]](#)
11. Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, Patti C, Tedeschi L, Recine U, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 721-726. [\[CrossRef\]](#)
12. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360-1366. [\[CrossRef\]](#)
13. Grande M, Sileri P, Attinà GM, De Luca E, Ciano P, Ciangola CI, et al. Nonerosive gastroesophageal reflux disease and mild degree of esophagitis: Comparison of symptoms endoscopic, manometric and pH-metric patterns. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 84. [\[CrossRef\]](#)
14. Armstrong D. A critical assessment of the current status of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008; 78: 46-54. [\[CrossRef\]](#)
15. Holtmann G. Reflux disease: the disorder of the third millennium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 5-11.
16. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-314. [\[CrossRef\]](#)
17. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *International GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124. [\[CrossRef\]](#)