

## Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in predkancerozami želodca

Recommendations for endoscopic and histological follow-up of patients with chronic gastritis and precancerous gastric lesions

Bojan Tepeš, Nina Zidar

AM DC Rogaška,  
Prvomajska 29a, 3250  
Rogaška Slatina

Inštitut za patologijo, MF  
Ljubljana, Korytkova 2,  
1000 Ljubljana

**Korespondenca/  
Correspondence:**  
bojan.tepes@siol.net

**Ključne besede:**  
rak želodca; *Helicobacter pylori*; predkanceroze želodca; endoskopsko in histološko sledenje

**Key words:**  
gastric cancer; *Helicobacter pylori*; precancerous lesions; endoscopic and histologic surveillance

**Citirajte kot/Cite as:**  
Zdrav Vestn 2014;  
83: 93–101

Prispelo: 11. avg. 2013,  
Sprejeto: 15. nov. 2013

### Izvleček

Rak želodca je četrta najpogostejša vrsta raka na svetu in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. V Sloveniji je v letu 2009 za rakom želodca zbolelo 469 bolnikov, petletno preživetje je bilo 24,5 %. Danes vemo, da je med 60 % in 80 %, po nekaterih virih pa tudi do 98 % vseh primerov raka želodca posledica okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, ki je karcinogen I reda. Odgovoren je za nastanek tako intestinalne kot tudi difuzne oblike raka želodca, ter za nastanek limfoma MALT.

Stopnjo obolevnosti za rakom želodca bi bilo možno znižati s populacijskim presejanjem na okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in z zdravljenjem okuženih pred 30. letom starosti. Ko pa se po več desetletjih okužbe pri 8 % okuženih razvije kronični večžariščni gastritis z intestinalno metaplazijo, tudi ozdravitev okužbe ne more v celoti preprečiti nastanek raka želodca. Te bolnike je potrebno z odvzemom vzorcev za histološko preiskavo po Sydneyskem protokolu razvrstiti v stopnje ogroženosti za nastanek raka želodca po shemi OLGIM ( iz *angl.* Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). Tisti s stopnjo III in IV potrebujejo stalno endoskopsko in histološko kontrolo. Po priporočilu Evropskega združenja za gastrointestinalno endoskopijo, Evropskega združenja za raziskave bakterije *Helicobacter pylori* in Evropskega združenja za patologijo so potrebne endoskopske in histološke kontrolne preiskave pri bolnikih z obsežno intestinalno metaplazijo v korpusu in antrumu

na 3 leta. Ob prisotnosti displazije nizke stopnje so kontrolne preiskave potrebne enkrat letno. Pri prisotnosti displazije visoke stopnje so potrebne endoskopske in histološke kontrole vsakih 6 mesecev. Vse vidne spremembe je potrebno odstraniti endoskopsko ali kirurško. Pri vseh bolnikih je potrebno (tudi z več diagnostičnimi metodami) ugotavljati prisotnost okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in okužene zdraviti.

Samo tako se lahko rak želodca odkrije v zgodnjem stadiju in se izboljša petletno preživetje teh bolnikov. Priporočila sta sprejeli Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo in Slovensko združenje za patologijo in sodno medicino.

### Abstract

Gastric cancer is the fourth most common cancer in the world and the second most common cause of cancer-related death. In the year 2009, 469 new cases of gastric cancer were found in Slovenia, 5-year survival rate was 24.5 %. *Helicobacter pylori* is a class I carcinogen and responsible for 60 %–80 % (by some authors up to 98 %) of all gastric cancers of intestinal and diffuse type, as well as gastric MALT lymphoma.

Gastric cancer incidence can be reduced by population-based screening for *Helicobacter pylori* infection before the age of 30 years. When after several decades of infection chronic multifocal atrophic gastritis with intestinal metaplasia develops in 8 % of infected persons, this is a point of no return. Eradication of infection at

this stage cannot entirely prevent gastric cancer development. In those patients, serial biopsies according to Sydney protocol and risk stratification by means of the OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) staging system should be performed. Patients with OLGIM stage III and IV should be subject to surveillance endoscopies. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy, the European Helicobacter Study Group and the European Society of Pathology have developed evidence-based guidelines on the management of patients with precancerous conditions and lesions of the stomach. Patients with intestinal metaplasia in both corpus and antrum should undergo endoscopic and histological follow-up every three

years. If low-grade dysplasia is present, controls should be performed every year. If high grade dysplasia is present, endoscopic and histologic follow-up should be performed every 6 months. All visible endoscopic lesions should be resected (endoscopically or surgically). *Helicobacter pylori* infection should be searched for with different diagnostic tests and all infected patients should be cured.

It is only by this approach that gastric cancer can be diagnosed at an early stage and five-year survival can be improved. These recommendations were accepted by the Slovenian Society for Gastroenterology and Hepatology, and the Slovenian Society for Pathology and Forensic Medicine.

## Uvod

Rak želodca je četrti najpogostejši rak na svetu (990 000 novih primerov letno), kar predstavlja 7,8 % vseh primerov raka. Kot vzrok smrti je na drugem mestu (738 000), kar predstavlja 9,7 % vseh smrti zaradi raka v svetu. Zelo visoko smrtnost zaradi raka želodca imajo Azijske države (Japonska, Kitajska, Koreja, Tajvan). Visoka incidence raka želodca je tudi v državah Srednje in Južne Amerike ter Vzhodne Evrope.<sup>1</sup> V Sloveniji smo imeli po podatkih Registra raka v letu 2009, 29 novih primerov/100 000 prebivalcev pri moških in 17,4/100 000 pri ženskah, skupno 469 novih primerov letno. To nas uvršča med države s srednjim tveganjem za nastanek raka želodca. V Sloveniji je petletno preživetje bolnikov z rakom želodca 24,5 %.<sup>2</sup>

Po projekciji Globocana se bo število bolnikov z rakom želodca do leta 2030 povečalo na 1.730.251 novih primerov letno (65 % moški, 35 % ženske).<sup>3</sup> Glavni povzročitelj raka želodca je okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ki je odgovorna za vsaj 60 % do 80 % primerov raka želodca.<sup>4</sup> Nekateri avtorji pa menijo, da je okužba s *H. pylori* odgovorna za nastanek do 98 % vseh primerov raka želodca.<sup>5</sup> To velja tako za intestinalni kot difuzni tip žleznega raka želodca, kot tudi za limfom MALT. Za nastanek raka želodca so pomembne genetske značilnosti bakterije *H. pylori*, genetski de-

javniki imunskega odgovora gostitelja, dejavniki okolja (nitrozamini, sol v prehrani, vnos antioksidantov) in drugi (perniciozna anemija, stanja po resekcijah želodca, adenom želodca, kajenje, spol).<sup>6</sup>

V skladu z najnovejšimi spoznanji je breme raka želodca možno zmanjšati na dva načina:

1. s populacijskim presejanjem na okužbo s *H. pylori* v starostnem obdobju med 20. in 30. letom in zdravljenje okuženih;
2. z endoskopskim in histološkim spremljanjem bolnikov s predkancerozami želodca.

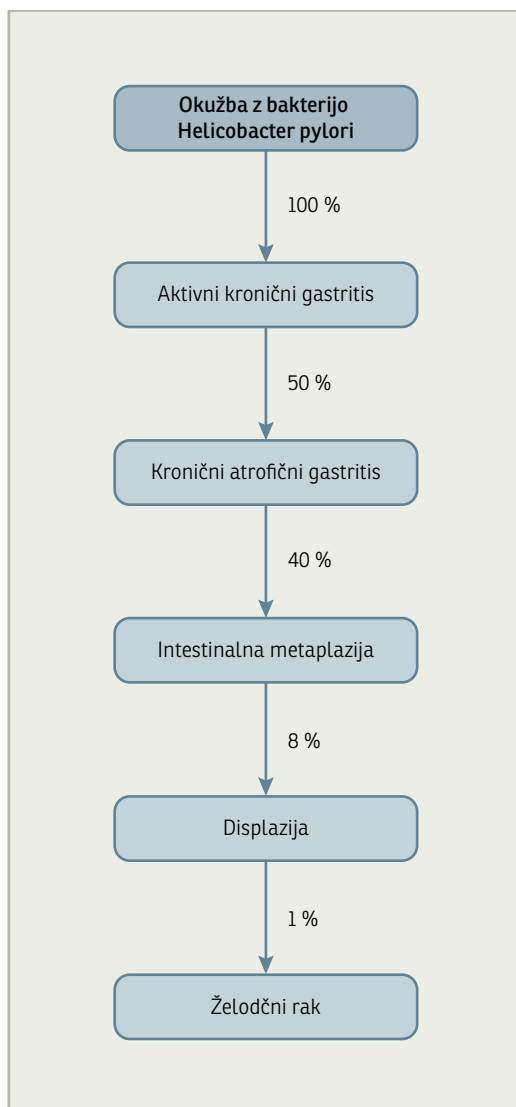
Priporočila za presejanje in zdravljenje je Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo sprejelo že leta 2009.<sup>7</sup> V istem letu je podobna priporočila sprejelo tudi Japonsko združenje,<sup>8</sup> v letu 2012 pa tudi Evropsko združenje za raziskavo *H. pylori* s IV. mastrichtskimi priporočili.<sup>9</sup>

Razmišljanja, da je pri bolnikih z napredovalimi predkancerozami želodca potrebno začeti z endoskopskim in histološkim sledenjem, smo v Zdravniškem vestniku objavili že leta 2010,<sup>10</sup> Evropska priporočila pa so bila sprejeta lani.<sup>11</sup>

## Predkanceroze želodca

Večina primerov raka želodca nastane kot posledica kronične okužbe z bakterijo *H. pylori*. Vsi okuženi bolniki imajo histološko

**Slika 1:** Nastanek raka želodca po Pelayo Correi.



sliko aktivnega kroničnega gastritisa. Po več desetletjih kronične okužbe se pri 8 % bolnikov razvije kronični večžariščni atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo (KAG). Pri približno 1 % okuženih bolnikov pa se preko displazije razvije rak želodca (Tabela 1).<sup>12</sup> Razlogi, zakaj do nastanka raka želodca pride le pri nekaterih okuženih bolnikih, so v genetskem zapisu, ki določa imunski odgovor gostitelja, v citopatogenih značilnostih bakterije in v dejavnikih okolja.<sup>13-15</sup>

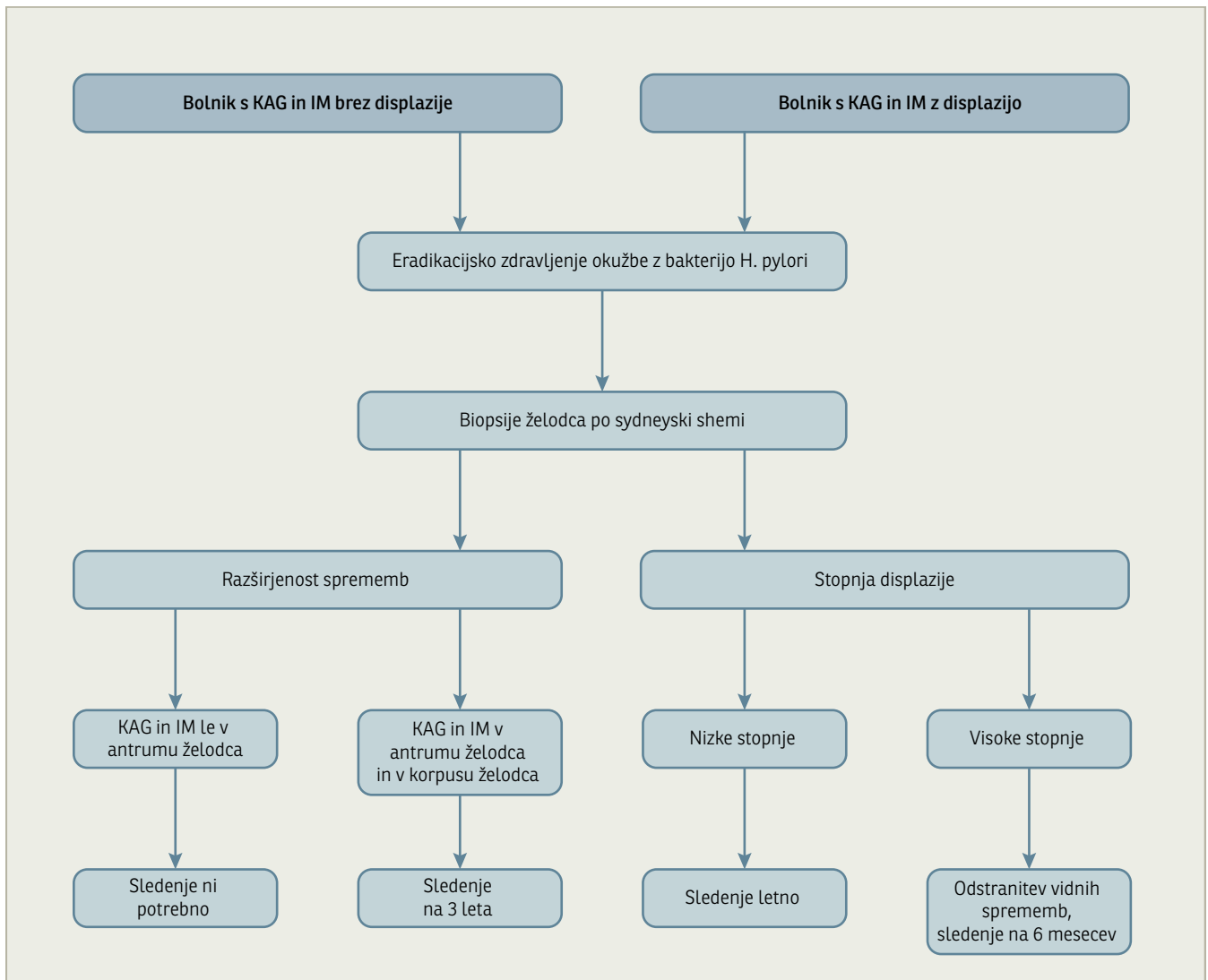
Vemo, da je diagnoza gastritis histološka in ne le endoskopska. Eritem sluznice, submukozne točkaste krvavitve, nodularnost sluznice (Slika 3), erozije in prosevanje žilja le v 57 % korelirajo s histološko diagnozo gastritisa.<sup>16</sup> Znano je tudi, da obstaja slaba korelacija med ocenami blagih vnetnih sprememb med endoskopisti.<sup>17</sup>

Kronični večžariščni atrofični gastritis endoskopsko kaže znake stanjšane sluznice s prosevanjem žilja, slatinasto belkaste otočke intestinalne metaplazije (Slika 4) in eritem sluznice. Natančnost endoskopije v primerjavi s histologijo tudi v tem primeru ni dobra. Še najboljše rezultati so bili doseženi z uporabo endoskopov visoke ločljivosti z možnostjo povečave in kromoendoskopijo.<sup>18,19</sup>

Podatki o prevalenci intestinalne metaplazije (IM) so redki. Bolezen poteka brez simptomov, za dokaz pa je potrebna gastroskopija s serijskimi biopsijami. Po podatkih iz literature je prevalenca IM 13,9 % v Hong Kongu,<sup>20</sup> 29,3 % na Kitajskem,<sup>21</sup> 25,3 % na Nizozemskem<sup>22</sup> in 25,7 % v Nemčiji.<sup>23</sup> V Sloveniji, v skupini bolnikov z razjedo na dvanajstniku, je bila prevalenca IM 15,4 %.<sup>24</sup> Prevalenca IM v populaciji je odvisna od prisotnosti okužbe z bakterijo *H. pylori*, starosti bolnikov, klinične endoskopske diagnoze. Večja je pri sorodnikih bolnikov z rakom želodca.<sup>25</sup>

Po izkoreninjenju bakterije *H. pylori* lahko pride do reverzibilnosti atrofije. To pa ne velja za IM, kar potrjujejo številne raziskave in metaanalize.<sup>24-28</sup> IM je zato stanje brez povratka v kaskadi karcinogeneze po Pelayo Correi. Kljub temu pa tudi pri teh bolnikih ozdravitve okužbe z bakterijo *H. pylori* zmanjša možnost nastanka raka želodca, vendar ga v celoti ne izključuje.<sup>29,30</sup> Zato je presejanje na okužbo in zdravljenje okuženih bolnikov bolj smiselno pri mlajših osebah, ki še nimajo KAG in IM.<sup>21</sup> Pri bolnikih s KAG in IM je ob izkoreninjenju okužbe z bakterijo *H. pylori* potrebno tudi endoskopsko in histološko sledenje.

De Vries<sup>31</sup> je s pomočjo nizozemske elektronske baze histoloških preparatov PALGA, v katero je bilo med letoma 1994 in 2004 vključenih 22 365 bolnikov s KAG in 61 707 z IM, dokazala, da je možnost prehoda IM v raka želodca primerljiva ali večja kot pri bolnikih po endoskopski polipektomiji, pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo in tistih z Barrettovim požiralnikom. Za bolnike z atrofičnim gastritisom je bila letna incidenca raka želodca 0,1 %, za bolnike z IM 0,25 %, za bolnike z nizko ali zmerno



**Slika 2:** Priporočila MAPS za obravnavo bolnikov s kroničnim atrofičnim gastritisom in predkancerozami želodca. KAG – kronični večžariščni atrofični gastritis IM – intestinalna metaplazija

stopnjo displazije 0,6 % in za bolnike z visoko stopnjo displazije 6 %.

Whiting<sup>32</sup> je leta 2002 dokazal, da je možno z rednim endoskopskim sledenjem ugotoviti raka na želodcu v zgodnjem stadiju. Znotraj desetletnega endoskopskega sledenja bolnikov s KAG in IM ter displazijo želodčne sluznice so odkrili raka želodca v stadiju I in II v 67 %. V primerjalni skupini bolnikov, ki je prišla na gastrokopijo šele ob pojavu simptomov, pa so odkrili raka želodca v stadiju I in II le v 23 % ( $p < 0,05$ ). Petletno preživetje zaradi raka želodca je bilo v skupini z rednim endoskopskim sledenjem 50 %, v drugi skupini pa le 10 % ( $p < 0,05$ ). Pri bolnikih z IM in atrofijo se je v 10 letih spremljanja raka želodca razvil pri 11 % bolnikov.

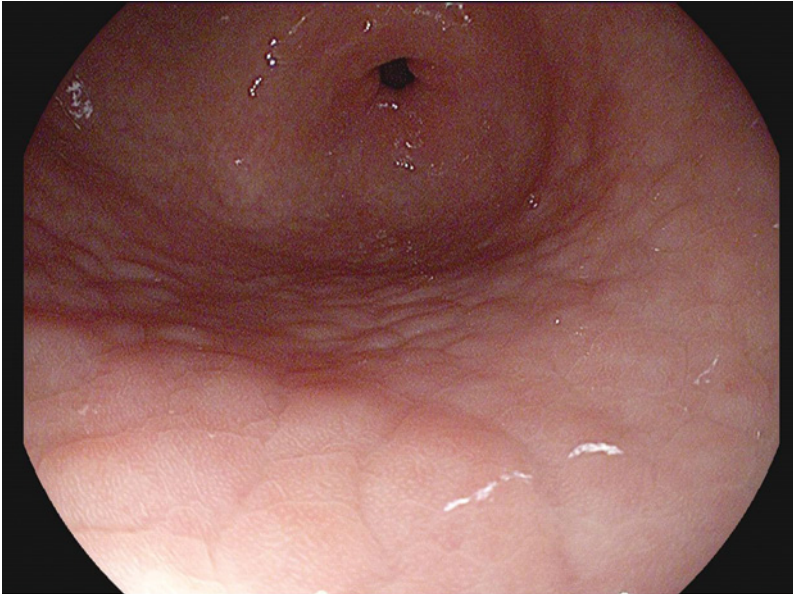
Tveganje za nastanek raka želodca je večje pri tistih bolnikih, ki imajo obsežno IM

tako v antrumu kot v korpusu želodca.<sup>33</sup> V retrospektivni raziskavi, ki je potekala na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Kliničnega centra v Ljubljani, so ugotovili, da je kumulativna incidenca raka želodca pri bolnikih s kompletno IM (tip I) 1,3 %, pri nekompletni IM (tip II) 2,8 % in pri nekompletni IM (tip III) 9,8 %.<sup>34</sup>

V 12,8 let trajajoči prospektivni raziskavi v Španiji so ugotovili nastanek raka želodca pri 18,2 % bolnikov z nekompletno IM in le pri 0,96 % bolnikov s kompletno IM.<sup>35</sup>

Za lažje razvrščanje bolnikov v skupini z različnim tveganjem za nastanek raka želodca sta bila razvita dva sistema ocenjevanja: OLGA in OLGIM. Predpogoj je, da endoskopist odvzame tipične biopsije želodca po Sydneyškem protokolu (Slika 5).<sup>36</sup>

V sistemu OLGA se ocenjuje razširjenost in stopnja atrofije. Večje tveganje za nastanek



**Slika 3:** Nodularni H pylori gastritis v antrumu želodca (Pentax HD).

nek raka želodca imajo bolniki iz stopnje III in IV.<sup>37</sup> Skladnost v določanju stopnje atrofije je med patologi slaba.<sup>38</sup> Zato so Nizozemci pripravili podoben sistem, kot ga ima OLGA, le da so uporabili ocenjevanje stopnje in razširjenosti IM. Tako smo dobili sistem OLGIM.<sup>39</sup> Slednjega so kot metodo ocene stopnje ogroženosti za nastanek raka želodca sprejeli tudi slovenski patologi.<sup>40</sup>

### Priporočila MAPS za sledenje bolnikov s predkancerozami želodca

Evropska združenja za gastrointestinalno endoskopijo, za raziskave bakterije H. pylori in za patologijo so v lanskem letu sprejeli priporočila za obravnavo bolnikov s KAG in IM poimenovana s kratico MAPS (*angl.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach), prikazana v Tabeli 2.<sup>41</sup> V priporočilih svetujejo uporabo endoskopov visoke ločljivosti z možnostjo povečevanja slike in z uporabo kromografske endoskopije pri postavljanju endoskopske diagnoze KAG z IM. Bolniku je potrebno odvzeti biopsijske vzorce želodčne sluznice v skladu z nadgrajenim Sydneyskim protokolom. Pri vseh bolnikih je potrebno tudi z več dignostičnimi testi (hitri ureazni test, dihalni test urea) ugotavljati prisotnost okužbe z bakterijo H. pylori. Vse okužene je potrebno zdraviti.

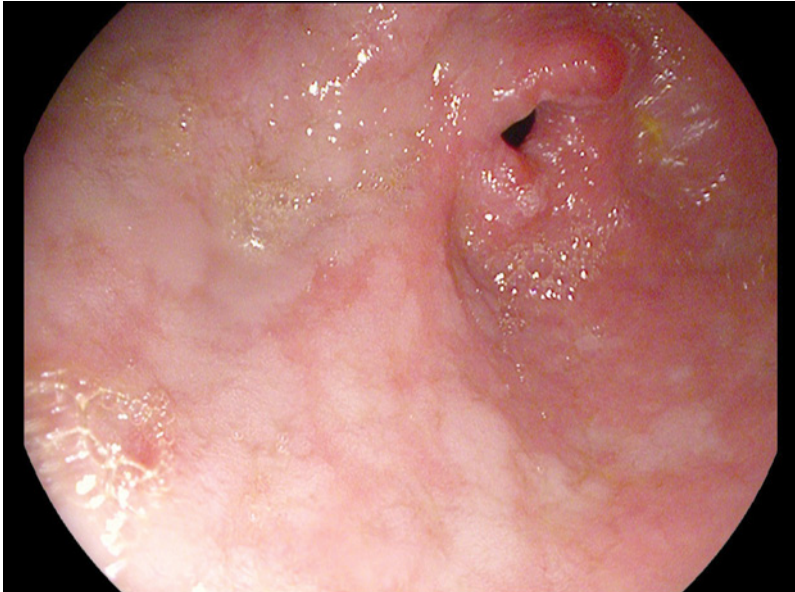
Do endoskopskega in histološkega sledenja so upravičeni le bolniki z napredovalim KAG z IM, ki je prisoten tako v korpusu kot v antrumu želodca. Če bolnik nima displazije, je endoskopska in histološka kontrola potrebna vsaka 3 leta. Če histološka preiskava ugotovi prisotnost displazije nižje stopnje, je naslednja endoskopska kontrolna preiskava čez 1 leto. V primeru displazije visoke stopnje pa je naslednja endoskopska kontrolna preiskava čez 6 mesecev. Vse vidne spremembe (displazija, začetni rak) je potrebno endoskopsko ali kirurško odstraniti.

Zelo podobna priporočila smo objavili že leta 2010 v Zdravniškem vestniku.<sup>10</sup>

Ob upoštevanju teh priporočil lahko pričakujemo, da bomo ugotovili večje število bolnikov z začetnim rakom želodca, kar pa bo bistveno povečalo možnost preživetja teh bolnikov.

### Priporočila za endoskopsko in histološko diagnostiko bolnikov s kroničnim atrofičnim gastritisom in intestinalno metaplazijo v Sloveniji

1. Pri vseh bolnikih, pri katerih ob endoskopiji zgornjih prebavil postavimo sum na KAG in IM, je potrebno odvzeti biopsije po Sydneyskem protokolu: dva biopsijska vzorca iz antruma želodca, 3 cm pred pilorusom, iz področja velike in iz področja male krivine. Tema vzorcema v prvo stekleničko dodamo še biopsijski vzorec iz angularne gube. V drugo stekleničko damo biopsijska vzorca iz korpusa želodca, in sicer vzorec 4 cm nad angularno gubo iz male krivine in vzorec iz sredine velike krivine korpusa (Slika 5).
2. Vsakemu bolniku je potrebno odvzeti biopsijski vzorec iz antruma in vzorec iz korpusa želodca za hitri ureazni test. Če je izvid negativen, je prisotnost okužbe z bakterijo H. pylori potrebno preveriti z ureaznim dihalnim testom ali testom z monoklonskimi protitelesi proti bakteriji H. pylori v blatu. Pri vseh okuženih bolnikih je potrebno doseči ozdravitev te okužbe.



**Slika 4:** Endoskopska slika kroničnega večžariščnega atrofičnega gastritisa z intestinalno metaplazijo v antrumu želodca (jasno vidni otočki belkasto sivih arealov intestinalne metaplazije, Pentax HD).

3. Patolog oceni biopsije po Sydneyskem protokolu, oceni tudi stadij po sistemu OLGIM. Navodila za tehnično obdelavo biopsijskih vzorcev, standardiziran histološki izvid in navodila za oceno stadija po sistemu OLGIM so dostopna na spletni strani Slovenskega združenja za patologijo in sodno medicino.<sup>40</sup>
4. Patologu je potrebno ob vsaki biopsiji posredovati naslednje podatke:
  - endoskopski izvid;
  - podatke o prisotnosti okužbe z bakterijo *H. pylori* oz. o zdravljenju okužbe;
  - podatke o jemanju zdravil (zlasti nesteroidnih protivnetnih zdravil, salicilatov, imunosupresivnih zdravil);
  - podatke o prebolelih ali sočasnih malignih boleznih in imunosupresivnih stanjih (presaditev, zdravljenje s kortikosteroidi, biološkimi zdravili ali citostatiki, okužba s HIV).

### Neinvazivno ugotavljanje kroničnega atrofičnega gastritisa in intestinalne metaplazije

Da pa bi našli čim več bolnikov s KAG in IM v populaciji, bi bilo potrebno uvesti neinvazivno presejanje prebivalstva na prisotnost KAG. Za neinvazivno ugotavljanje atrofije in IM uporabljamo določanje pepsi-

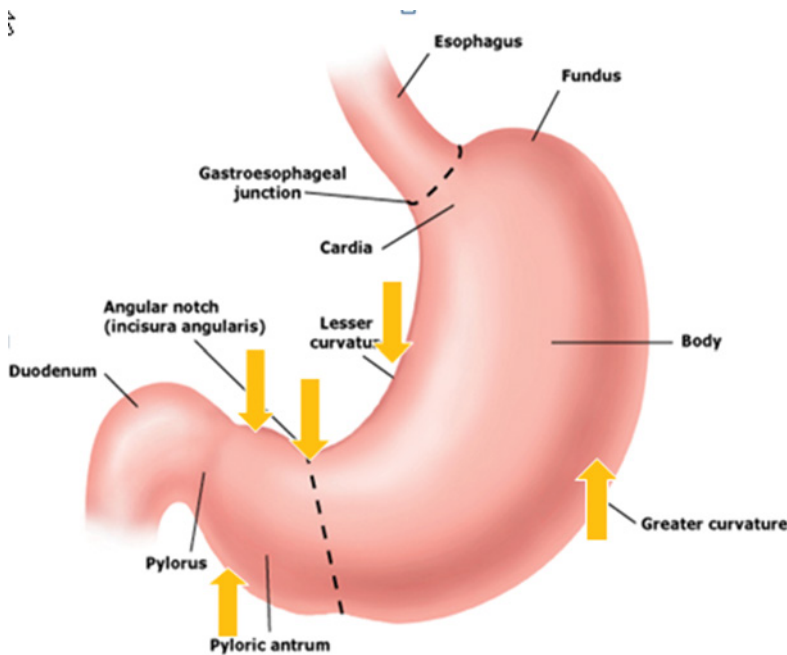
nogena I in II. Pepsinogen I (PG I) izločajo glavne celice v korpusu in fundusu želodca, pepsinogen II (PG II) pa poleg glavnih celic korpusa in fundusa želodca tudi pilorične žleze in sluznica bulbosa dvanajstnika. V stanju aktivnega kroničnega gastritisa sta povišana oba PG. V stanju atrofije pa sta oba PG znižana, vendar bolj PG I.

V metaanalizi 42 raziskav z več kot 300 000 bolniki je bila občutljivost za ugotavljanje displazije v sluznici želodca 65 %, specifičnost pa od 74 % do 85 % ob PGI < 50 ng/ml in PGI / PGII 3,0.<sup>42</sup>

Občutljivost za ugotavljanje prisotnosti IM je od 15 % do 75 %, specifičnost pa od 92,2 % do 97,8 %.<sup>43-45</sup> Nizka občutljivost je tudi glavna slabost tega testa.

Watanabe je v 4,7-letni prospektivni raziskavi, v katero je vključil 6983 bolnikov, ugotovil, da je tveganje za nastanek raka želodca 6-krat večje pri bolnikih, pozitivnih na okužbo z bakterijo *H. pylori*, s PGI < 70 ng/ml in s PGI / PGII < 3,0. Če je bolnik negativen ob enakem PG profilu, je tveganje za raka želodca 8,2-krat večje. Zadnja skupina bolnikov predstavlja tiste z zelo napredovalo atrofijo in IM, pri kateri bakterija *H. pylori* ne more več živeti v želodcu.<sup>46</sup> Watanabe je bolnike uvrstil v štiri skupine: skupina A (*H. pylori* neg., pepsinogeni status normalen), skupina B (*H. pylori* pozitiven, pepsinogeni status normalen), skupina C (*H. pylori* pozitiven, pepsinogeni status-atrofija) in skupino D (*H. pylori* negativen, pepsinogeni status-atrofija). Pri vseh pozitivnih je potrebno okužbo pozdraviti, endoskopske kontrolne preiskave pa priporočajo pri skupini B vsaka 3 leta, pri skupini B vsaki 2 leti in pri skupini D letno.

Na podlagi teh seroloških meril za ugotavljanje KAG in IM je Miki v skupini 101 892 preiskovancev našel 21 178 bolnikov, ki naj bi imeli KAG in IM. Vse te bolnike so povabili na endoskopski pregled zgornjih prebavil. Odzvalo se je 13 789 bolnikov (68 %), pri katerih so odkrili 125 primerov raka želodca (0,9 %), 80 % vseh je bilo v zgodnjem stadiju.<sup>47</sup>



**Slika 5:** Mesta odvzema biopsij po Sydneysem protokolu.

## Zaključek

Rak želodca, tako intestinalni kot difuzni, je posledica kronične okužbe z določenimi sevi bakterije *H. pylori* ob ustrezni genetski predispoziciji in vplivu dejavnikov okolja. Zmanjšanje obolevnosti za rakom želodca je možno doseči s populacijskim presejanjem na okužbo z bakterijo *H. pylori* v starostnem obdobju do 30 let in zdravljenjem okuženih

bolnikov. V poti karcinogeneze je KAG z IM tista točka, kjer tudi ob ozdravitvi okužbe ni mogoče v celoti izključiti možnost nastanka raka želodca. Bolnikom s KAG in IM je pri endoskopski preiskavi trebuha potrebno odvzeti 5 biopsijskih vzorcev po Sydneysem protokolu in z analizo po shemi OLGIM izluščiti tisto skupino bolnikov s stopnjo III in IV, ki potrebujejo endoskopski in histološki nadzor. Vsem je potrebno tudi z več testi ugotovljati prisotnost okužbe z bakterijo *H. pylori* in okužene zdraviti. Pogostost kontrolnih pregledov je odvisna od prisotnosti in stopnje displazije. Vse sumljive spremembe je potrebno endoskopsko/kirurško odstraniti. Samo tako bomo bolnike z rakom želodca odkrili v zgodnjem stadiju in izboljšali možnost preživetja.

Priporočila, v katerih predlagamo histološko opredelitev KAG in IM po Sydneysem protokolu in opredelitvi stadija po sistemu OLGIM, ter sledenju v skladu s priporočili MAPS, so bila predstavljena na 55. sestanku Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo (SZGH) aprila 2012 v Rogaški Slatini, sprejeta pa na 56. sestanku SZGH v Portorožu, oktobra 2012. Enaka priporočila je sprejelo tudi Slovensko združenje za patologijo in sodno medicino na sestanku aprila 2013 v Rogaški Slatini.

## Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127: 2893–917.
2. Žakelj Primic M, Bračko M, Hočevar M, Krajc M, Pompe Kirn V, Strojjan P, Zadnik V in sod. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije 2013
3. www.globocan.iarc.fr
4. Brenner H, Arndt V, Stagmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 252–8.
5. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T, in sod. *Helicobacter pylori* infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: Incidence and pathological characteristics. *Cancer Science*. 2007; 98: 790–4.
6. Tepeš B. Can gastric cancer be prevented? *J Physiol Pharmacol* 2009; Suppl 7: 71–7.
7. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 847–58.
8. Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fokuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 15; 1–20.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646–64.
10. Tepeš B, Kavalar R. Adenokarcinom želodca, možnosti preprečevanja in predlogi za endoskopsko in histološko spremljanje predrakavih sprememb v želodcu *Zdrav Vestn*. 2010; 4: 366–74.
11. Dinis Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos Pinto R, Monteiro Soares M, O'Connor A, 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 (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44: 74–94.
12. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First. American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epi-

- demology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735–40.
13. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1193–201.
  14. Spechler SJ, Fischbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori*. *JAMA.* 2000; 283:1264–6.
  15. Gonzales CA, Lopez-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: Their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 6–14.
  16. Redén S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy.* 2003;35:946–50.
  17. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:420–3.
  18. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy.* 2007;39:202–7.
  19. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpınar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter.* 2009;14(1):12–21.
  20. Yee YK, Wong KW, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lam SK, et al. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 896–9.
  21. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 187–94.
  22. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16–20.
  23. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29: 607–10.
  24. Tepeš B Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Gubina M, Ihan A, Poljak M, Križman I. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol.* 1999; 188: 24–9.
  25. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology.* 2000; 119: 7–14.
  26. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2002; 48: 175–8.
  27. Ito M, Haruma K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5- year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1449–56.
  28. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007; 12 Suppl 2: 32–8.
  29. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cenamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer? *Ann Intern Med.* 2009; 151:121–8.
  30. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Yoshida T, Ohara N, Yokota K, et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011; 46: 318–24.
  31. De Vries AM, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer Ga, Kujpers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in Netherlands. *Gastroenterology.* 2008; 234: 945–52.
  32. Whiting JL, Sigurdson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut.* 2002; 50: 378–81.
  33. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, Alvisi C, Perego M, Trespi E, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature / atypical “indefinite-for dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006; 37: 1489–97.
  34. Filipe MI, Munoz N, Matko I Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer.* 1994; 57: 324–9.
  35. González CA, Pardo ML, Liso JM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, Sala N, Capella G, Sanz-Anquela JM. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer.* 2010; 127: 2654–60.
  36. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161–81.
  37. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104–11.
  38. Tepeš B, Ferlan-Marolt V, Juteršek A, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L. Interobserver agreement in the assessment of gastritis reversibility after *Helicobacter pylori* eradication. *Histopathology.* 1999; 34: 124–33.
  39. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, 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: 1150–8.
  40. Zidar N, Kojc N, Tepeš B. Histološke in molekularno-genetske značilnosti predrakavih sprememb pri kroničnem gastritisu. *Zdrav vestn* 2014, v tisku.
  41. Dinis Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos Pinto R, Monteiro Soares M, O'Connor A, 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



- (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44: 74–94.
42. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11: 141–14.
  43. Haj-Sheykholeslami A, Rakhshani N, Amirzargar A, Ražee R, Shahidi SM, Nikbin B, et al. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 174–9.
  44. Sitas F, Smallwood R, Jewell D, Millard PR, Newell DG, Meuwissen SG, Moses S, Zwiars A, Forman D. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993; 2: 119–23.
  45. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Sasajima M, et al. Serum pepsinogen as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 795–801.
  46. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005; 54: 764–8.
  47. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc*. 2009; 21: 78–81.