

## Adenokarcinom želodca, možnosti preprečevanja in predlogi za endoskopsko in histološko spremljanje predrakavih sprememb v želodcu

Gastric cancer, screening possibilities and proposals for endoscopic and histologic follow-up of premalignant gastric lesions

Bojan Tepeš,<sup>1</sup> Rajko Kavalar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> AM Diagnostični center Rogaška

<sup>2</sup> UKC Maribor, Oddelek za patologijo

### Korespondenca/

### Correspondence:

bojan.tepes@siol.net

### Ključne besede:

adenokarcinom želodca, predrakave spremembe, priporočila za presejanje in sledenje, *Helicobacter pylori*

### Key words:

gastric cancer, premalignant lesions, surveillance and screening recommendations, *Helicobacter pylori*

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010; 79: 366–374

Prispelo: 16. jun. 2009,  
Sprejeto: 10. apr. 2010

### Izvleček

**Izhodišča:** Rak želodca je drugi razlog smrti zaradi raka na svetu. V Sloveniji je rak želodca po incidenci in po vzroku smrti na šestem mestu. Med nevarnostne dejavnike za nastanek raka želodca spadajo: okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), mutacije gena E-catherin, polimorfizem provnetnih citokinov, hrana (sol, nitrozamini, vnos antioksidantov), perniciozna anemija, stanja 20 let po resekcijah želodca, bolniki z adenomi in redko hamartomi želodca, moški spol in kajenje. Ocenjujemo, da je 65 % do 80 % vseh primerov raka želodca brez raka kardije posledica okužbe z bakterijo *H. pylori*. Polovica prebivalcev sveta je okužena z bakterijo, rak želodca pa se pojavi le pri 1 % okuženih.

**Zaključki:** Osnovni pristop k zdravljenju raka želodca v državah, kjer je incidenca raka večja od 20/100.000 letno, bi moral biti presejanje prebivalstva na okužbo z bakterijo *H. pylori* in zdravljenje okužbe. To je tudi sklep Azijsko-pacifiškega konsenza iz leta 2008. Dokler ta pristop ne bo uveljavljen v praksi, pa je potrebno posebno pozornost posvetiti endoskopskemu in histološkemu spremljanju bolnikov s predrakavimi spremembami želodčne sluznice: atrofijo, intestinalno metaplazijo in displazijo. Članek prikazuje priporočila za endoskopsko in histološko sledenje, a tudi histološke značilnosti predrakavih in začetnih rakavih sprememb sluznice želodca.

### Abstract

Gastric cancer is the second largest cause of cancer related deaths worldwide. Gastric cancer is the sixth most common cancer in Slovenia. The known risk factors for gastric cancer are: *Helicobacter pylori* infection (*H. pylori*), E-catherin mutation, proinflammatory cytokine polymorphisms, certain foods (salt, nitrosamine, antioxidants), pernicious anemia, 20 years post gastric partial resection, gastric adenoma and hamartoma, male sex and smoking. From 65 % to 80 % of noncardia gastric cancer are late consequences of *H. pylori* infection. Half of the World population is infected with *H. pylori*, but only 1 % will develop gastric cancer.

Last year, Asian Pacific Cancer Consensus Conference recommended population – based screening and treatment of *H. pylori* infection in countries with gastric cancer incidence more than 20/100 000.

Untill this approach becomes a part of daily clinical practice, endoscopic and histologic surveillance should be done in all patients with premalignant gastric lesions (atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia). Histologic characteristics and recommendations for endoscopic and histologic surveillance are presented.

## Uvod

Rak želodca je četrti najpogostejši rak in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v svetu. Povprečna incidenca raka želodca na svetu je 16,2/100.000 prebivalcev. Največja incidenca je v državah vzhodne Azije, vzhodne Evrope in Južne Amerike.<sup>1</sup> Vsako leto zaradi raka želodca zbolijo 900.000 ljudi in 700.000 jih vsako leto tudi umre.<sup>2</sup> V Sloveniji je leta 2006 za rakom želodca zbolelo 427 ljudi, kar je 4,6 % raka pri moških in 3,8 % raka pri ženskah. Rak želodca je tako šesti najpogostejši rak v Sloveniji. Bolezen se začne po 40. letu in doseže vrh med 60. in 80. letom starosti.<sup>3</sup> Simptomi raka želodca so nespecifični, pojavijo se pozno v razvoju bolezni. Zato ni čudno, da bolnike z rakom želodca odkrivamo v napredovalem stadiju in da je 5-letno preživetje bolnikov le 20-odstotno.<sup>4</sup>

Devetdeset odstotkov bolnikov z rakom želodca ima adenokarcinom, 10 % bolnikov pa limfom, gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) ali karcinoid. Adenokarcinome želodca po Laurenu delimo na intestinalno obliko (50 %), difuzno obliko (33 %) in mešano ali neklasificirano obliko adenokarcinoma (17 %). Pri intestinalnem adenokarcinomu rakaste celice tvorijo strukture, podobne normalnim žleznim strukturam različne stopnje diferenciacije. Pri difuzni obliki adenokarcinoma žlezni struktur ni, tumorske celice se širijo tudi pod normalno sluznico, tumor je slabo omejen od okolne, še normalne sluznice.

Intestinalna oblika adenokarcinoma želodca nastane po dolgotrajnem procesu kroničnega vnetja želodčne sluznice preko kroničnega gastritisa, intestinalne metaplazije in displazije (Slika 1).<sup>5</sup> Za to obliko adenokarcinoma zbolevali predvsem starejši bolniki, bolj pogost je v antralnem delu želodca in na mali krivini.

V svetu intestinalna oblika želodčnega adenokarcinoma upada, kar povezujemo z izboljšanjem življenjskih razmer (bolj kakovostna hrana) in upadanjem prevalence okužbe z bakterijo *H. pylori*. Difuzna oblika želodčnega adenokarcinoma je pogostejša pri mlajših bolnikih, ima slabšo napoved izida, raste difuzno in ne tvori dobro omejene tumorske mase.<sup>2,5</sup>

## Razlogi za nastanek adenokarcinoma želodca in možnosti za presejanje prebivalstva

Med nevarnostne dejavnike za nastanek raka želodca spadajo: okužba z bakterijo *H. pylori*, mutacije gena *E-catherin*, polimorfizem proznetnih citokinov, hrana (sol, nitrozamini, vnos antioksidantov), perniciozna anemija, stanje 20 let po resekcijah operacijah želodca, bolniki z adenomi in redko hamartomi želodca, moški spol in kajenje.

Bakterijo *H. pylori* je Mednarodna organizacija za raziskavo raka (IARC) že leta 1994 opredelila za karcinogen 1.rede. IARC predvideva, da je 36 % do 47 % primerov raka želodca neposredna posledica okužbe z bakterijo *H. pylori*.<sup>6</sup> Drugi raziskovalci pa menijo, da je okužba z bakterijo *H. pylori* vzrok za adenokarcinom želodca, vendar ni nujno, da je prisotna ob postavitvi diagnoze. Tako danes ocenjujemo, da je 65 % do 80 % vseh primerov raka želodca brez raka kardije posledica okužbe z bakterijo *H. pylori*. Z njo je okužena polovica svetovnega prebivalstva, rak želodca pa se pojavi le pri 1 % do največ 2 % okuženih.<sup>7-14</sup>

V državah z visoko incidenco bolezni (> 40/100.000) iščejo možnosti za presejanje populacije, da bi prej odkrivali ali preprečevali nastanek bolezni. Obstajajo štiri različne možnosti:

1. populacijsko presejanje s fotofluorografijo;
2. populacijsko presejanje z endoskopijo (EGDs);
3. populacijsko presejanje s serumskimi testi (pepsinogen, gastrin, protitelesa proti bakteriji *H. pylori*);
4. populacijsko presejanje in zdravljenje okužbe s *H. pylori*.

**K 1.** Japonci imajo uzakonjeno populacijsko presejanje vseh prebivalcev, starejših od 40 let, s fotofluorografijo. Odziv prebivalcev je le 20 %.<sup>15</sup> Bolniki z rakom želodca, ki so bili odkriti v tem programu presejanja, imajo do 25 % boljše petletno preživetje v primerjavi z bolniki, ki niso bili vključeni v presejanje.<sup>16</sup>

**K 2.** Presejanje prebivalstva z endoskopijo zgornjih prebavil je uvedeno v Koreji, vendar o rezultatih ni poročil. Natančnost odkrivanja raka na želodcu je od 2,7- do 4,6-krat boljša kot z fotofluorografijo.<sup>17</sup> Omejitveni dejavniki pa so cena in dostopnost preiskave.

**K 3.** Določanje pepsinogena (PG), gastrina in protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* pomaga pri odkrivanju bolnikov s predstopnjami raka želodca (atrofija, intestinalna metaplazija in displazija/intraepitelijska neoplazija) ter tako pomaga pri selekcioniranju bolnikov za endoskopijo zgornjih prebavil (EGDs). Koncentracija pepsinogena pod 70 mg/L, PGI / PGII < 3,0 je meja za ugotavljanje bolnikov z želodčno atrofijo. Občutljivost te metode je 77 %, specifičnost pa 73 %.<sup>18</sup> Če dodatno določimo tudi gastrin-17, lahko ločimo bolnike z atrofijo antruma in korpusa.<sup>19</sup> Kombinacija pepsinogenih testov in določanja protiteles proti bakteriji *H. pylori* nam dodatno pomaga pri selekcioniranju skupine bolnikov z največjim tveganjem.<sup>20</sup>

**K 4.** Na Azijsko-pacifiški konferenci o raku želodca leta 2008 je bil sprejet sklep, da je v državah, v katerih letna incidenca raka želodca presega 20/100.000, potrebno začeti splošno populacijsko presejanje za ugotavljanje okužbe z bakterijo *H. pylori* z urea dihalnim testom. Vse bolnike z okužbo je potrebno en teden zdraviti s protimikrobnimi zdravili. Tako bi se po eradikaciji bakterije *H. pylori* razmerje obolevnosti za rak na želodcu zmanjšalo na 0,56 (95-odstotni interval zaupanja 0,4–0,8; 64). Eradikacijo je potrebno začeti najmanj 15 do 20 let pred starostjo, pri kateri se začno pojavljati bolniki z rakom želodca.<sup>21</sup>

Letna incidenca raka želodca v Sloveniji je bila leta 2006 pri moških 27,18/100.000, pri ženskah pa 15,55/100.000. Glede na našo prevalenco raka želodca bi v Sloveniji prišla v poštev pristopa, opisana v 3. in 4. točki.

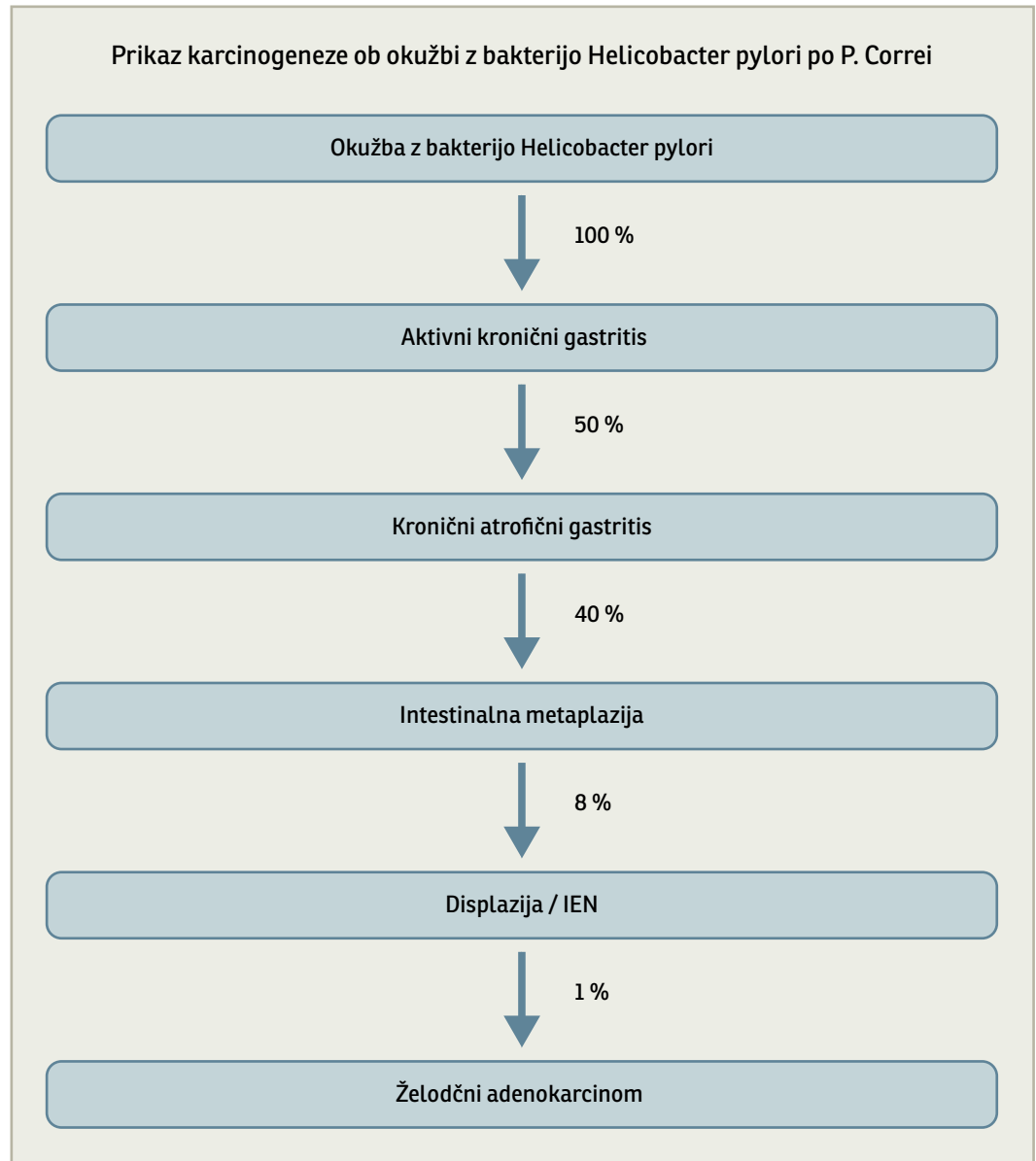
## Možnosti sledenja bolnikov s predstopnjami karcinoma želodca

Če v neki državi z zmernim ali velikim tveganjem za nastanek raka na želodcu nimajo izdelanih smernic za presejanje raka želodca, je potrebno posebno pozornost nameniti bolnikom z znanimi predstopnjami raka na želodcu, kot so atrofija, intestinalna metaplazija in displazija oz. intraepitelijska neoplazija. Whiting in sod.<sup>22</sup> so leta 2002 poročali o desetletnem endoskopskem sledenju bolnikov z atrofijo, intestinalno metaplazijo in displazijo želodčne sluznice. Pri teh bolnikih so z rednimi endoskopskimi kontrolami odkrili adenokarcinom želodca v stadiju I in II v 67 %, pri bolnikih, ki so imeli ambulantno EGDs zaradi pozitivnih simptomov, pa le v 23 % ( $p < 0,05$ ). Petletno preživetje zaradi adenokarcinoma želodca je bilo pri skupini z rednim endoskopskim sledenjem 50 %, pri drugi skupini pa le 10 % ( $p < 0,05$ ). Pri bolnikih z intestinalno metaplazijo in atrofijo se je adenokarcinom želodca v 10 letih razvil pri 11 %. Pri bolnikih z intestinalno metaplazijo in atrofijo, ki bi imeli letno gastrokopijo, bi za postavitev ene diagnoze adenokarcinoma želodca v stadiju I ali II potrebovali 103 EGDs. Za postavitev diagnoze adenokarcinoma želodca stadij I ali II pa bi ob postavljanju indikacije za gastrokopijo na podlagi simptomov (kot pri kontrolni skupini) potrebovali 257 EGDs.<sup>22</sup>

Številne raziskave so pokazale, da je možnost nastanka adenokarcinoma želodca pri bolnikih z atrofijo sluznice želodca od 0 % do 2 % letno, pri bolnikih z intestinalno metaplazijo od 0 % do 10 % in pri bolnikih z displazijo od 0 % do 73 %. Veliki razponi tveganja so verjetno posledica različne kakovosti študij in števila bolnikov v raziskavah. Odločitev o načinu sledenja bolnikov na osnovi tako dobljenih podatkov je bila težavna. Drug velik problem je, da endoskopsko težko določimo, ali ima bolnik intestinalno metaplazijo ali atrofijo. To je predvsem histološka diagnoza.<sup>23-27</sup>

Na osnovi analize Nacionalnega patološkega registra Nizozemske (PALGA) so de

**Slika 1:** Prikaz karcinogeneze ob okužbi z bakterijo *Helicobacter pylori* po P. Correi



Vries in sodelavci objavili zelo pomembne podatke o prehodu predrakavih sprememb sluznice želodca v adenokarcinom želodca.<sup>28</sup> V obdobju med letoma 1991 in 2004 je bilo v PALGI registriranih 22.365 bolnikov z atrofičnim gastritisom, 61.707 z intestinalno metaplazijo, 7616 z displazijo/intraepitelijsko neoplazijo in 562 z visoko stopnjo displazije/intraepitelijsko neoplazijo visoke stopnje. Povprečna starost bolnikov z atrofično je bila pri ženskah 63,2 let in pri moških 57,8 let; pri bolnikih z intestinalno metaplazijo 68,7 let za moške in 64,6 let za ženske; pri bolnikih z nizko ali zmerno stopnjo displazije 70,9 za moške in 66,9 za ženske in pri bolnikih z visoko stopnjo displazije 77,6 let za moške in 72,1 let za ženske ( $p < 0,001$ ). Za

bolnike z atrofičnim gastritisom je bila letna incidenca raka želodca 0,1 %, za bolnike z intestinalno metaplazijo 0,25 %, za bolnike z nizko ali zmerno stopnjo displazije 0,6 % in za bolnike z visoko stopnjo displazije 6 % .

Bolniki z nizko in srednjo stopnjo displazije imajo letno tveganje za nastanek raka primerljivo z bolniki, za katere so že sprejeta priporočila za endoskopsko sledenje. Pri bolnikih po polipektomiji adenomov debelega črevesja in danke, večjih kot 1 cm, je letno tveganje za nastanek raka črevesja 0,8 %–1,2 % , pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom je tveganje za adenokarcinom požiralnika 0,5 % letno, pri bolnikih z več kot 8-letno anamnezo kronične vnetne bolezni črevesja pa je tveganje za raka črevesja

0,12 % letno.<sup>29-31</sup> Glede endoskopskega sledenja predstopenj raka želodca obstaja kar nekaj problemov. Z navadnimi endoskopi je prepoznavanje atrofije in intestinalne metaplazije v primerjavi s histologijo slabo. Take spremembe sluznice so tudi večžariščno razporejene. Boljše rezultate dosegajo z endoskopi z možnostjo povečave slike in v kolikor pri endoskopiji uporabljamo metilensko modrilo (za intestinalno metaplazijo).

Zato je potrebno pri endoskopiji z biopsijami po Sydneyskem protokolu (5 biopsij: dve antrum, angularna guba, dve korpus; 32) iskati te spremembe predvsem pri bolj ogroženih skupinah. To so predvsem bolniki z družinsko anamnezo raka želodca, starejši kot 50 let, kadilci, bolniki z napredovalim atrofičnim gastritisom in intestinalno metaplazijo.<sup>33-36</sup>

Do sedaj ni še nobeno od pomembnejših gastroenteroloških združenj izdelalo smernic za endoskopsko in histološko sledenje bolnikov s predstopnjami raka želodca, obstajajo pa priporočila posameznih strokovnjakov.<sup>37-40</sup>

## Predlog sledenja bolnikov s predstopnjami raka v Sloveniji

Glede na to, da Slovenija še vedno sodi med področja s srednje visokim tveganjem za nastanek raka želodca, predlagava naslednji pristop k spremljanju bolnikov, ki smo jim histološko ugotovili predrakave spremembe na želodčni sluznici.

### 1. Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*

Pri vseh bolnikih s predstopnjami raka moramo iskati okužbo z bakterijo *H. pylori*. Ker jo je pri njih težje najti, je potrebno uporabiti več različnih diagnostičnih testov. Dokazano je, da se tudi pri bolnikih z atrofijo in intestinalno metaplazijo zmanjša možnost za nastanek raka želodca po odstranitvi okužbe z bakterijo *H. pylori*.<sup>41-43</sup>

### 2. Bolniki z atrofijo in intestinalno metaplazijo

Gastroskopijo (EGDs) z biopsijami v skladu s Sydneyskim protokolom (dve biopsiji iz antruma, biopsija iz angularne gube, dve biopsiji iz korpusa želodca) je potrebno narediti vsaka 3 leta.

### 3. Bolniki z displazijo (intraepitelijsko neoplazijo) nizke stopnje

EGDs z biopsijami v skladu s Sydneyskim protokolom in dodatnimi biopsijami iz predela sluznice želodca z displazijo je potrebno narediti vsakih 6 mesecev v prvem letu. Nato je potrebno narediti EGDs z biopsijami enkrat letno.

### 4. Bolniki z displazijo (intraepitelijsko neoplazijo) visoke stopnje

Ob potrditvi tudi drugega patologa je potrebno narediti endoskopsko mukozno resekcijo ali kirurško resekcijo oziroma vsake 3 mesece narediti EGDs z biopsijami v skladu s Sydneyskim protokolom in z dodatnimi biopsijami iz predela sluznice želodca z displazijo visoke stopnje.

## Predrakave spremembe želodčne sluznice: histološke značilnosti

V populaciji bolnikov z visokim tveganjem za razvoj adenokarcinoma želodca je v želodčni sluznici prisoten širok spekter sprememb. Med najpomembnejše sodijo kronični gastritis z žlezno atrofijo, intestinalna metaplazija in displazija/intraepitelna neoplazija.<sup>28</sup>

### Atrofični gastritis

Najpogostejši vzrok atrofičnega gastritisa je okužba z bakterijo *H. pylori* in le v manjši meri avtoimunski gastritis. Gastritis, povzročen z bakterijo *H. pylori*, se prične kot površinsko vnetje v področju pilorične sluznice male krivine. Kronično vnetje vodi v razredčenje (atrofijo) žlez s posledično

zmanjšano sekrecijsko funkcijo in pojavom intestinalne metaplazije v celotnem področju antralnega dela želodca, distalno od angularne gube.

Atrofija sluznice in intestinalna metaplazija sta uvod v nastanek neoplastičnih sprememb sluznice, še posebno intestinalne oblike adenokarcinoma.

Za oceno intenzivnosti vnetja, intestinalne metaplazije in izgube žleznih struktur je najbolj enostavna, primerna, primerljiva in že skoraj tri desetletja uveljavljena Sydneyjska klasifikacija gastritisov.<sup>32,44</sup>

### Intestinalna metaplazija

Intestinalna metaplazija (IM) je proces nadomeščanja specifične želodčne sluznice s sluznico intestinalne morfologije in funkcije. Značilnost IM je prisotnost čašastih celic, polnih sluzi, Panethovih celic in absorpcijskih celic.

Obstajata dva tipa IM:

- »kompletni tip/tip I–enteralna oblika« in
- »nekompletni tip/tip II – enterokolična oblika in tip III – kolonična oblika«, ki se razlikujeta tako morfološko kot tudi funkcijsko.<sup>45</sup>

V IM kompletnega tipa je zmanjšano izločanje gastrične sluzi (MUC1, MUC5AC in MUC6) in povečano izločanje intestinalne (MUC2) sluzi (sialomucin). Nasprotno je v IM nekompletnega tipa prisotna tako gastrična kot tudi intestinalna sluz (sialno- in sulfomucini).<sup>46</sup>

Za prikaz prisotnosti različne sluzi se uporabljajo različne histokemijske metode, kot npr. AB/PAS, HID/AB in orcein/AB (barvila: AB – alcian blue, PAS –periodic acid schiff, HID – high iron diamine).<sup>47</sup>

Bolniki z intestinalno metaplazijo kompletnega tipa imajo manjše tveganje za nastanek raka, medtem ko imajo bolniki z nekompletno IM tipa III od 2,7- do 5,8- krat večjo možnost nastanka raka želodca.<sup>48</sup>

### Intraepitelna neoplazija / displazija

Intraepitelna neoplazija (IEN; displazija) je citološko in arhitekturno spremenjena sluznica, ki je predhodnik karcinoma in vznikne v ortotopnem želodčnem ali v metaplastičnem – intestinaliziranem želodč-

nem epitelu. Stopnje IEN ni mogoče določiti endoskopsko.

Pri prepoznavanju oz. diagnosticiranju IEN je potrebno upoštevati in prepoznati reaktivne in regeneratorne spremembe, nastale pri vnetju sluznice. Prav tako je nujno razlikovati med IEN in invazivnim karcinomom.<sup>49,50</sup>

Obstaja več klasifikacij epitelnih sprememb: Padovanska (2000),<sup>51</sup> Dunajska (2002)<sup>52,53</sup> in klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).<sup>54</sup>

Klasifikacija SZO ima tri stopnje:

- nedoločeno za IEN,
- IEN nizke stopnje,
- IEN visoke stopnje.

Endoskopsko in makroskopsko ima IEN lahko ploščat, polipoidni ali celo vgreznjeni videz. Adenomi želodca (sprememba, ki ima polipoidno obliko in štrli nad površino ostale sluznice) so vsega 10 % vseh želodčnih polipov in so bistveno redkejši od hiperplastičnih polipov.<sup>55</sup> Večinoma so umeščeni v antrumu oz. srednji tretjini želodca v področjih IM. Adenomi imajo lahko tubularno, papilarno ali tubulo-papilarno zgradbo.

#### Nedoločeno za IEN

V posameznih primerih se je nemogoče odločiti, ali so spremembe epitela neoplastične ali neneoplastične (reaktivne ali regeneracijske), zlasti še v malih biopsijah oz. v primerih nereprezentativnih biopsij zaradi pičlosti bioptičnega materiala ali prisotnosti močno izražene okvarjenosti tkiva. Odločitve o naravi spremembe epitela ni mogoče doseči niti po dodatnih globljih rezinah tkivnega bloka oz. po pregledu dodatnih, novih bioptičnih vzorcev.

Hude spremembe epitela so tako npr. izražene pri zdravljenju z nesteroidnimi anti-revmatiki (NSAR) ali v primeru površinskih erozij ali ulceracij, ki so nastale zaradi učinka želodčne kisline – hiperacidnosti. V vseh teh primerih so ob znakih akutnega vnetja v epitelih celicah prisotna velika, okroglo ovalna jedra z izrazitimi mitozami, ki se nahajajo v proliferacijskem delu blizu vratu foveole. Foveole so pomnožene in zvijugane. V epitelu foveol je prisotna zmanjšana tvorba sluzi, zvišano jedrno-citoplazmatsko raz-

merje, jedra pa niso pravokotno usmerjena na bazalno membrano.

Vse primere, pri katerih epitelne spremembe ne zadostijo merilom IEN, tako lahko uvrstimo v kategorijo »nedoločeno za IEN«.

#### Neoplazija nizke stopnje v samem epitelu (IEN)

Značilnost IEN nizke stopnje je blago spremenjena zgradba sluznice s tubuli, ki kažejo blage brstiče, so blago razvejani, podaljšani in posamezni mikrocistično razširjeni. V sluznici ni znakov akutnega vnetja. Tubuli so opeti s povečanim cilindričnim epitelom z zmanjšano tvorbo sluzi. Večja jedra so psevdostatificirana, polarnost celic je ohranjena, jedrno-citoplazmatsko razmerje je povečano, prisoten je blago izražen jedrni pleomorfizem.

#### Neoplazija visoke stopnje v epitelu

Zgradba sluznice je močno porušena – žleze so pomnožene, prisotna je močno izražena celična in jedrna atipija. Tubuli so nepravilno oblikovani, znatno razvejani in nagubani. Znotrajcelična tvorba sluzi je minimalna ali pa je niti ni. Pleomorfna in hiperkromna jedra, običajno psevdostatificirana do površine epitela, so pogosto cigaraste oblike. V jedrih so izstopajoča jedrca, močno je izražena proliferacijska dejavnost s številnimi patološkimi mitozami. Ni znakov invazije v lamino propria. V okrog 80 % se pri bolnikih z IEN visoke stopnje v manj kot enem letu razvije adenokarcinom.

## Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000, the global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S 4–66.
3. Žakelj PM, Bračko M, Hočevar M, Pompe KV, Strojani P, Zadnik V, Zakotnik B, et al. Incidenca raka v Sloveniji v letu 2006. Onkološki inštitut, Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2008.
4. Bowles MJ, Benjamin IS. ABC of the upper gastrointestinal tract. *Cancer of the stomach and pancreas*. *BMJ* 2001; 323: 1413–6.
5. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58–60.
6. IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. In: *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. Views and expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon; IARC, 1994; 177–240.
7. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121(6): 1348–53.
8. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999; 36: 873–80.
9. Norton JA, Ham CM, Dam JV, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, et al. CDH1 truncating mutations in the E-Cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*. 2007; 245: 873–9.
10. 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.
11. Figueireido C, Machado JC, Pharoah PP, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680–7.
12. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology* 2007; 132: 905–12.
13. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789–98.
14. 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.
15. Foundation for promotion of cancer research cancer statistics in Japan–2005 Tokyo, Japan: Foundation for promotion of cancer research, 2005.
16. Kampschöer GM, Fuji A, Masuda Y. Gastric cancer detected by mass survey. Comparison between mass survey and outpatient detection. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 813–7.
17. Tashiro A, Sano M, Kinameri K. Comparing mass screening techniques for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4874–5.
18. Dinis-Riberio M, da Costa – Pereira A, Lopes C. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia* 2004; 6: 449–56.
19. Sipponen P, Graham Dy. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 2–10.
20. Watanabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T. 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.

21. Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. gastric cancer consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic person from high risk population to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 510–14.
22. 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.
23. 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.
24. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology* 2003; 125: 586–90.
25. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995;76: 376–82.
26. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378–81.
27. Siurala M, Lehtola J, Ihmaki T. Atrophic gastritis and its sequelae. Results of 19–23 years' follow-up examinations. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 441–6.
28. de Vries AM, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer Ga, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 234: 945–52.
29. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 (Suppl 2): 1–5.
30. Reid BJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 1991; 20: 817–34.
31. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93: 1009–13.
32. 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.
33. Redeen S, Petersson F, Jonsson 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.
34. Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach – accuracy judged by histology. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 162–6.
35. Sauerbruch T, Schreiber MA, Schussler P, Permanetter W. Endoscopy in the diagnosis of gastritis. Diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis. *Endoscopy* 1984; 16: 101–4.
36. Meshkinpour H, Orlando RA, Arguello JF, De Micco MP. Significance of endoscopically visible blood vessels as an index of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1979; 71: 376–9.
37. Genta RM. Screening for gastric cancer: does it make sense? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; (Suppl 2) 9 : 42–7.
38. Dinis- Ribeiro, Lopes C, da Costa-Pereira a, Guilherme M, Barbarosa J, Lomba-Viana H, Silva R, et al. A follow-up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia . *J clin Pathol* 2004; 57: 177–82.
39. Nardone G, Rocco A, Compare D, De Colibus p, Autiero G, Pica. L, de Nucci G, et al. Is screening for and surveillance of atrophic gastritis advisable? *Dig Dis* 2007; 25: 214–7.
40. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers E. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12 : 1–15.
41. Uemura N, Mukkai T, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6 (Suppl 2): 639–42.
42. Nakagawa S, Asaka M, Kato M. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 4): 214–8.
43. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–7.
44. Imai T, Kubo T, Watanabe H. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1978; 47: 179–95.
45. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* 1980; 4: 271–9.
46. Reis CA, David L, Correa P, et al. Intestinal metaplasia of human stomach display distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003–7.
47. Singh R, Gorton AWP. Orcein-alcian blue staining: a new technique for demonstrating acid mucins in gastrointestinal epithelium. *J Clin Pathol* 1989; 42: 881–4.
48. Filipe MI, Munoz N, Matko I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324–9.
49. Lauwers GY, Shimizu M, Correa P, Riddell RH, Kato Y, Leet al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 511–8.
50. Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, et al. Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 1725–9.
51. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 167–76.
52. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchart F, Cooper HS, et al . The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–5.



53. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2005; 51: 130–1.
54. Tumours of the Stomach. In World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon, 2000: 39–52.
55. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy* 1994; 26: 659–65.