

**HRVATSKI POSTUPNIK
ZA PREVENCIJU ŽELUČANOG RAKA
ERADIKACIJOM INFEKCIJE *HELICOBACTEROM PYLORI***

**CROATIAN GUIDELINES FOR GASTRIC CANCER PREVENTION BY
ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION**

MIROSLAVA KATIČIĆ, MARKO BANIĆ, MARIJA CRNČEVIĆ UREK, SLAVKO GAŠPAROV,
ŽELJKO KRZNARIĆ, MARIJA PRSKALO, DAVOR ŠTIMAC, ANITA ŠKRTIĆ, BORIS VUCELIĆ*

Deskriptori: Želučani tumori – mikrobiologija, patologija, prevencija; *Helicobacter pylori*, infekcije – epidemiologija, komplikacije, farmakoterapija; *Helicobacter pylori* – patogenost, djelovanje lijeka; Gastritis – mikrobiologija, patologija; Metaplazija – mikrobiologija, patologija, prevencija; Prekanceroze – mikrobiologija, patologija, prevencija; Eradikacija bolesti; Postupnici; Hrvatska

Sažetak. Želučani je rak četvrti po učestalosti karcinom u svijetu i drugi po učestalosti uzrok mortaliteta izazvanog malignim bolestima. Iako je etiologija tog karcinoma multifaktorska, infekcija *Helicobacterom pylori* izrazito je povezana sa želučanom karcinogenezom. Na karcinogenezu utječu i neki čimbenici okoliša, kao i genska raznolikost, koji mogu dovesti do različitih upalnih odgovora te time utjecati na klinički ishod bolesti. Kronični gastritis izazvan infekcijom *Helicobacterom pylori* najjači je poznati čimbenik rizika od razvoja adenokarcinoma distalnog dijela želuca premda učinak bakterijske eradikacije na samu karcinogenezu ostaje zasad nedovoljno istražen. Iako se čini da eradikacija infekcije *Helicobacterom pylori* smanjuje rizik od nastanka želučanog karcinoma, više novijih terapijskih pokušaja prevencije nastanka tog tumora eradikacijom infekcije *Helicobacterom pylori* postiglo je razočaravajuće rezultate. U pokušaju razjašnjenja tog problema u populacijama s visokim rizikom istraživači su započeli provoditi prospektivne randomizirane, dvostruko slijepe populacijske studije. Rezultati prethodnih studija upozorili su na važnost dugotrajnog i pomnog praćenja bolesnika nakon provedene eradikacijske terapije. Čini se da je eradikacija infekcije u svrhu prevencije želučanog karcinoma djelotvorna samo onda kada se provede prije razvoja premalignih promjena/lezija: atrofije, metaplazije i displazije želučane sluznice. Osim toga, značajna učinkovitost izlječenja uočena u mlađih bolesnika sugerira potrebu provođenja eradikacije infekcije *Helicobacterom pylori* što je moguće ranije.

Descriptors: Stomach neoplasms – microbiology, pathology, prevention and control; *Helicobacter* infections – epidemiology, complications, drug therapy; *Helicobacter pylori* – pathogenicity, drug effects; Gastritis – microbiology, pathology; Metaplasia – microbiology, pathology, prevention and control; Precancerous conditions – microbiology, pathology, prevention and control; Disease eradication; Algorithms; Croatia

Summary. Gastric cancer is the fourth most common type of cancer and the second leading cause of cancer-related death in the world. Although gastric cancer has a multifactorial etiology, infection with *Helicobacter pylori* is highly associated with gastric carcinogenesis. Carcinogenesis is also influenced by some environmental factors and host genetic diversity, which engenders differential host inflammatory responses that can influence clinical outcome. Chronic gastritis induced by *H. pylori* is the strongest known risk factor for adenocarcinoma of the distal stomach, but the effects of bacterial eradication on carcinogenesis have remained unclear up to now. Although eradication of *H. pylori* infection appears to reduce the risk

* Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (prof. dr. sc. Miroslava Katičić, dr. med.; prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; prim. dr. sc. Marija Prskalo, dr. med.; doc. dr. sc. Anita Škrtić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (dr. sc. Marija Crnčević Urek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Vucelić, dr. med.; prof. dr. sc. Roland Pulanić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.), Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinička bolnica Dubrava (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.), Ostali sudionici Konsenzusne konferencije: Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinička bolnica Merkur (doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice (Ivan Lerotić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Klinička bolnica Sveti

Duh (doc. dr. sc. Marinko Marušić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek (prof. dr. sc. Silvijo Mihaljević, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka (Ivana Mikolašević, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju i parazitologiju HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prof. dr. sc. Vanda Plečko, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice (Sanja Stojasavljević, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.), Hrvatsko gastroenterološko društvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split (prof. dr. sc. Miroslav Šimunić, dr. med.; prof. dr. sc. Ante Tonkić, dr. med.), Hrvatsko društvo za kliničku prehranu HLZ-a, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split (Marija Tonkić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Katičić, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb

Primljeno 4. studenoga 2013., prihvaćeno 11. studenoga 2013.

of gastric cancer, several recent controlled interventional trials by *H. pylori* eradication to prevent gastric cancer have yielded disappointing results. To clarify this problem in a high-risk population, the investigators conducted a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based studies. The results of previous studies highlight the importance of longer and careful follow-up after eradication therapy. It seems that eradication treatment is effective in preventing gastric cancer if it is given before preneoplastic conditions/lesions, gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia, have had time to develop. Furthermore, the significant efficacy of treatment observed in younger patients suggests the need to eradicate *H. pylori* as early as possible. This consensus aimed to propose guidelines for the diagnosis, management and control of individuals with chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, or dysplasia.

Liječ Vjesn 2014; 136:59–68

Unatoč znatnom smanjenju ukupne incidencije želučani je karcinom još i danas važan javnozdravstveni problem. Zauzima četvrto mjesto po redu učestalosti među svim malignim bolestima uzrokujući oko 700.000 smrti na godinu. Visok mortalitet ovih bolesnika uzrokovan je kasnim kliničkim manifestacijama bolesti, kao i još i danas skromnim mogućnostima liječenja. Malen broj zemalja u svijetu, poput Japana, provodi uspješnu strategiju prepoznavanja rana želučanog karcinoma u znatnog broja bolesnika. Upravo su ti bolesnici s ograničenom bolesti (»ranim karcinomom«) jedina skupina koja ima veliku mogućnost za izlječenje, bilo kirurškim zahvatom ili mukoznom resekcijom.

Istraživanja vezana za etiopatogenezu želučanog karcinoma nesumnjivo dokazuju važnu ulogu infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (u daljnjem tekstu *H. pylori*) u razvoju toga tumora. Infekcija *H. pylori* glavni je uzročnik razvoja kroničnoga gastritisa, stanja koje je prepoznati pokretač patohistoloških promjena želučane sluznice koje vode prema razvoju atrofičnoga gastritisa, metaplazije, displazije i, konačno, karcinoma. Pulirane analize prospektivnih seroepidemioloških studija pokazale su da osobe pozitivne na *H. pylori* nose statistički značajno veći rizik od razvoja nekardijalnoga želučanog karcinoma. Međutim, iako je nedvojbeno dokazano da je infekcija *H. pylori* najčešći čimbenik rizika u razvoju karcinoma želuca,¹ nije zanemariv ni utjecaj genskih čimbenika, kao ni čimbenika okoline. Posrijedi je, zapravo, njihova složena interakcija. Na samu infekciju trebalo bi gledati kao na facilitirajući čimbenik multifaktorski determiniranog procesa, prije nego kao na neovisan čimbenik, koji bi sam po sebi uzrokovao inicijaciju ili promociju karcinoma. Naime, unatoč činjenici da je infekcija *H. pylori* prisutna u oko polovine svjetske populacije, nastanak želučanog karcinoma vezanoga za nju prije je iznimka nego pravilo. Očito, *H. pylori* je nuždan, ali ne i dovoljan uzročni čimbenik nastanka želučanog karcinoma.^{2,3} Sama veličina rizika od razvoja želučanog karcinoma povezanog s infekcijom *H. pylori* nije posve jasna. Rizik ovisi o spolu i dobi,^{4,5} kao i o histološkom suptipumu karcinoma, a očito je da je povećani rizik povezan sa svim karcinomima želuca osim karcinoma lokaliziranih na kardiji.⁶

Saznanje o znatnome kliničkom oporavku želučane sluznice nakon eradikacije infekcije *H. pylori*, bilo da se radi o peptičkoj ulkusnoj bolesti ili samo o gastritisu, potaknulo je istraživače diljem svijeta da ustanove može li eradikacija infekcije biti i dobar model prevencije nastanka želučanog karcinoma. Na osnovi nedvosmislenih znanstvenih saznanja već je na 3. mastrihtskoj konsenzusnoj konferenciji Europsko društvo za proučavanje helicobaktera (The European *Helicobacter* Study Group – EHSG) zaključilo da eradikacija infekcije *H. pylori* ima potencijal za smanjenje rizika od razvoja želučanog karcinoma.⁷ Međutim, istodobno je zaključeno da je taj potencijal ograničen trenutačno dostupnim načinima liječenja infekcije *H. pylori* te da je za globalnu strategiju prevencije karcinoma potrebno pronaći nove terapijske mogućnosti.^{8,9}

Rukovodeći se time, ovaj je koncept prevencije prihvaćen u više internacionalnih smjernica.^{10–12} Znanstveni dokazi skupljeni nakon tog vremena potvrdili su zaključak da je infekcija *H. pylori* najčešći čimbenik rizika od humanoga nekardijalnoga želučanog karcinoma. I na 4. konsenzusnoj konferenciji, održanoj 2010. godine u Firenci, Europsko društvo za proučavanje helicobaktera intenzivno bavilo karcinogenim potencijalom *H. pylori* i mogućnostima prevencije razvoja želučanog karcinoma eradikacijom infekcije.¹³

Zbog znatnih promjena u učestalosti peptičkih bolesti tijekom posljednjih 20 godina u Hrvatskoj, kao i zbog znatne promjene učestalosti infekcije *H. pylori* kod različitih peptičkih bolesti, posljednjih se godina nametnula potreba revizije smjernica za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori* i u Hrvatskoj. Stoga je, uz inicijativu Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za infekciju *H. pylori*, osnovana ekspertna grupa sastavljena od 15 liječnika iz Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka koja je dana 15. prosinca 2012. godine održala u Zagrebu Konsenzusnu konferenciju radi donošenja postupnika za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s infekcijom *Helicobacter pylori*. Svaki je sudionik zamoljen da pripremi i prikaže najnovija saznanja iz pojedinih područja tematike infekcije *H.*

Tablica 1. Metodologija ocjene stupnja važnosti preporuka i znanstvenih dokaza za dijagnostiku i liječenje infekcije *Helicobacter pylori*
Table 1. Methodology for grades of recommendation and evidence levels for *Helicobacter pylori* infection detection and treatment.

Razina preporuke Grades of recommendation	Znanstveni dokazi Evidence levels	Vrste studija (istraživanja) Types of studies (research)
A	1	1a Sistematski pregledi randomiziranih kontrolnih studija visoke kvalitete /Systematic review of high quality randomized controlled studies
		1b Pojedinačne randomizirane kontrolne studije /Single randomized controlled studies
	2	2a Sistematski pregledi kohortnih studija /Systematic review of cohort studies
		2b Pojedinačne kohortne studije /Single cohort studies
B	2	2c Nekontrolirane kohortne studije /Noncontrolled cohort studies
		3a Sistematski pregledi studija istraživanja parova (case-control) /Systematic review of case-control studies
	3	3b Pojedinačna istraživanja parova (case-control studies) /Single case-control studies
C	4	Prikazi slučajeva, kohortne studije ili studije istraživanja parova slabije kvalitete /Case reports, cohort studies or case-control studies of lesser quality
		D Ekspertna mišljenja/Expert opinions

pylori služeći se tzv. mastrihtskom metodologijom (tablica 1.) i da na zajedničkom sastanku sugerira prijedlog smjernica u čijoj bi pripremi i izradi sudjelovala ekspertna stručna društva: Hrvatsko gastroenterološko društvo, Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za imunologiju sluznice Hrvatskoga liječničkog zbora te bi tako bile primjenjive za svakodnevnu praksu u našoj zemlji.

Tijekom 2013. godine održano je nekoliko stručnih sastanaka predstavnika stručnih društava i sudionika konsenzusne konferencije na kojima se raspravljalo o problematiki infekcije *H. pylori* kao što su: indikacije i kontraindikacije za dijagnostiku i liječenje, dijagnostičke metode i terapija primjerena za našu zemlju te je nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu, medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka i na temelju medicinskih dokaza komplikacija napravljen postupnik za prevenciju želučanog karcinoma eradikacijom infekcije *H. pylori*. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Tvrđnja br. 1: Infekcija *H. pylori* najvažniji je i najkonzistentniji čimbenik rizika od nastanka želučanog karcinoma. Zbog toga je eradikacija ove infekcije dobra strategija od koje se može očekivati smanjenje incidencije ovog tumora.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

Kancerogeni potencijal infekcije *H. pylori* zasniva se na epidemiološkim podacima, eksperimentalnim modelima *in vitro* i *in vivo*, kao i na rezultatima kliničkih zapažanja i terapijskih studija.^{3,14}

1. Epidemiološki podaci

Epidemiološki podaci iz 2010. godine pokazuju da se ukupna prevalencija infekcije *H. pylori* u svijetu kreće između 7 i 87%. Najviša prevalencija zabilježena je u Aziji, dok je prosječna prevalencija u europskim zemljama oko 30%, uz napomenu o velikom utjecaju migracije stanovništva na prevalenciju u svakoj pojedinoj zemlji.¹⁵

Metaanaliza 12 epidemioloških studija iz 2000. godine pokazuje da infekcija sluznice želuca *H. pylori* povećava rizik od nastanka želučanog karcinoma i do tri puta u odnosu na neinficiranu populaciju. U bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima za infekciju *H. pylori* deset i više godina prije pojave karcinoma, koja u međuvremenu može biti i negativizirana, šesterostruko je povećan rizik od nastanka karcinoma želuca. Moguća negativizacija seroloških nalaza dovodi se u vezu s razvojem opsežne gastične atrofije i posljedičnim gubitkom imunosne memorije.¹⁶

Prepoznavanje dugotrajnog perzistiranja CagA antitijela postalo je moćno oružje u praćenju prave prevalencije infekcije *H. pylori* te je upravo ovim putem utvrđen 30 puta veći rizik od nastanka želučanog karcinoma u inficiranih bolesnika.^{17,18} S obzirom na lokalizaciju i tip karcinoma, infekcija *H. pylori* nedvojbeno povećava rizik od distalnoga želučanog karcinoma, i difuznog i intestinalnog tipa,¹⁹ a recentne studije upućuju i na povezanost proksimalnih želučanih karcinoma, kao i adenokarcinoma jednjaka s infekcijom *H. pylori*.²⁰

Epidemiološke studije iz Kolumbije,²¹ Kine²² i Japana²³ sugeriraju da je eradikacija *H. pylori* najučinkovitiji pristup prevenciji želučanog karcinoma u bolesnika bez preegzistentnih prekanceroznih lezija kao što su opsežna želučana atrofija, intestinalna metaplazija ili displazija. Metaanaliza

šest studija u kojima je ispitano oko 7000 bolesnika (od kojih je najveći broj azijskog podrijetla), praćenih tijekom 4 – 10 godina, pokazala je relativni rizik od nastanka želučanog karcinoma nakon provedene eradikacije *H. pylori* 0,65 (95%-tni CI 0,43 – 0,98).²⁴ Nakon eradikacije značajno smanjenje incidencije želučanog karcinoma opaženo je samo u bolesnika s normalnom razinom pepsinogena. Ova činjenica upućuje na to da razvoj karcinoma nakon eradikacije *H. pylori* ovisi o stupnju želučane atrofije prije početka eradikacijske terapije.²⁵

2. Karakteristike virulentnosti *H. pylori*

Bakterija *H. pylori* karakterizirana je velikom genskom varijabilnošću, tako da je pojava različitih izolata u istog pojedinca tijekom vremena moguća zbog promjena u strukturi DNA, rekombinantnih događaja, kao i endogenih mutacija.^{26,27} Opisani potencijali omogućuju bakteriji da se lakše prilagođava sluzničnoj obrani pojedinca, ali ujedno otežavaju precizno definiranje prave uloge virulentnosti u patogenezi želučanog karcinoma. Dokazano je direktno mutageno djelovanje *H. pylori* u animalnim modelima koje je povezano s trajanjem infekcije. Nestabilnost jezgrene i mitohondrijske DNA, vezana uz infekciju *H. pylori*, prikazana je u studijama želučanih staničnih kultura. Do sada utvrđeni čimbenici koji sa sigurnošću utječu na virulenciju *H. pylori* jesu CagA protein (od engl. *cytotoxin-associated gene A*), zatim vakuolski citotoksin VacA (od engl. *vacuolating cytotoxin A*) te vanjski membranski protein BabA, kojemu se danas pripisuje posebno važna uloga u želučanoj karcinogenezi.²⁸

Tvrđnja br. 2: Na rizik od razvoja želučanog karcinoma utječu čimbenici virulencije *H. pylori*, ali se određivanje nijednog od njih zasada ne preporučuje za kliničku uporabu.

Znanstveni dokaz: 1a

Razina preporuke: A

2.1. Uloga CagA patogenih bakterija u želučanoj karcinogenezi

CagA-pozitivni sojevi *H. pylori* povezani su s jačom upalom želučane sluznice i znatno većim rizikom od nastanka želučanog karcinoma. Ovi sojevi *H. pylori* sadržavaju genomsku regiju poznatu kao Cag-PAI odgovornu za tzv. tip IV sekrecije koji oslobađa CagA direktno u stanicu želučanog epitela.²⁹⁻³¹ Važnu ulogu u ovom procesu ima protein CagL koji aktivira β 1-integrin na ciljnim epitelnim stanicama želuca.³² Nakon translokacije u stanicu domaćina CagA biva fosforilirana te s pomoću tirozinfosfatnog puta aktivira proteinske kinaze MAPK (od engl. *mitogen-activated protein kinases*) koje defosforiliraju obrambene stanice domaćina i dovode do morfoloških promjena epitela.³³ CagA također može dovesti do aktivacije tzv. Ras-Erk puta koji povisuje razinu IL-8 i NF- κ B. Aktivacija ovih putova može dovesti do različitih patoloških odgovora domaćina kao što su disrupcija apikalnih spojeva epitelnih stanica, gubitak polariteta stanica uz pojačano inflamatorno i mitogeno djelovanje.³⁴⁻³⁷

Studije upućuju na postojanje znatne razlike između tzv. istočnih i zapadnih podtipova CagA-pozitivnih sojeva *H. pylori* te ističu znatno veću virulentnost istočnih sojeva. Geografske razlike u onkogenim potencijalima *H. pylori* odražavaju se u bitno različitim incidencijama želučanog karcinoma u različitim dijelovima svijeta.^{38,39}

2.2. Uloga citotoksina VacA i membranskog proteina BabA u želučanoj karcinogenezi

VacA toksin važan je faktor virulencije bakterije *H. pylori*. Toksin uzrokuje brojne stanične aktivnosti, poput vakuolizacije, promjene strukture membranskih kanala, apoptotičkih zbivanja i imunomodulacije. Primjerice, VacA zaustavlja proliferaciju T-limfocita zaustavljajući G1-fazu staničnog ciklusa. Toksin je prisutan u svim sojevima *H. pylori*, međutim, određeni aleli (s1, m1) snažnije koreliraju s ekspresijom CagA, što u kombinaciji dovodi do pojačanoga staničnog oštećenja.⁴⁰⁻⁴⁴

Ovisno o geografskom položaju 40 – 95% sojeva *H. pylori* ima izraženu ekspresiju vanjskoga membranskog proteina BabA.⁴⁵ Važnost tog proteina jest u pojačanju sposobnosti adherencije bakterije za gastrični epitel.⁴⁶ Bolesnici inficirani BabA sojevima pokazuju gušću bakterijsku kolonizaciju i jaču upalnu aktivnost zbog povećane razine IL-8.⁴⁷ Prisutnost BabA, s1-alela VacA i CagA u bakteriji donosi najveći rizik od karcinogeneze.⁴⁸

3. Uloga genske predispozicije bolesnika u želučanoj karcinogenezi

Recentne studije sve više pažnje posvećuju genskim čimbenicima domaćina kao važnima u ishodu infekcije *H. pylori*, kao i anatomskoj distribuciji infekcije. Polimorfizam nekoliko gena domaćina povezan je s povećanim rizikom od nastanka želučanog karcinoma.

Tvrđnja br. 3: Na rizik od razvoja želučanog karcinoma utječu genski čimbenici bolesnika, ali se određivanje nijednog od njih zasada ne preporučuje za kliničku uporabu.

Znanstveni dokaz: 1b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Bolesnici s polimorfizmom gena za receptore IL-1 β i IL-1 pokazuju dva do tri puta povećan rizik od razvoja karcinoma želuca.⁴⁹ IL-1 β je snažan proinflammatory citokin koji se oslobađa u bolesnika inficiranih *H. pylori* i usto je snažan inhibitor želučane sekrecije. Polimorfizam ovoga gena pridonosi povećanom riziku od nastanka distalnog karcinoma želuca. Sljedeći proinflammatory citokin je TNF- α koji se također proizvodi u želučanoj sluznici inficiranoj *H. pylori*.⁵⁰ Polimorfizam ovoga gena, a i gena IL-16 predisponira domaćina inficiranog *H. pylori* za razvoj želučanog karcinoma. Vrlo važnim smatra se i interferon γ koji producira Th1-citokine koji podupiru gastritis. Važan je i polimorfizam imunoregulatornih gena, uključivo funkcionalni polimorfizam receptora prirodnog imunskog odgovora poput *toll-like receptora*,⁵¹ koji također povećavaju rizik od karcinogeneze i do deset puta.⁵² Osim navedenoga opisan je širok raspon drugih genetskih i epigenetskih abnormalnosti, kao što su: točkaste mutacije DNA koje narušavaju ekspresiju i funkciju gena inhibitora staničnog rasta, gubitak heterozigotnosti, mikrosatelitna nestabilnost i hipermetilacija.⁵³

U kliničkoj praksi, međutim, za sada nema nijednoga specifičnog markera koji bi se mogao preporučiti za gensko testiranje.

4. Uloga okolišnih čimbenika i prehranbenih navika u želučanoj karcinogenezi

4.1. Karcinogeni čimbenici

U nastanku želučanog karcinoma odavno je veliko značenje pridavano utjecaju čimbenika okoline, posebno pre-

hrane. Visok unos soli, tradicionalno usoljenih pripravaka mesa, ribe, povrća, pržene hrane i alkohola prati porast obolijevanja mehanizmom povećanog stvaranja nitrozo-spojiva i reaktivnih kisikovih radikala, odnosno acetaldehida unesenog alkoholnim pićima, ali i endogeno nastalim iz njih. Rizik od malignih alteracija pritom raste zbog oštećenja na razini DNA.¹⁴ Acetaldehid je, nadalje, relevantan karcinogen i u vezi s infekcijom *H. pylori*, posebno kod pacijenata s atrofičnim gastritisom.

Osim hrane prezasićene solju, namirnica bogatih dušičnim spojevima i konzumacije alkohola i pušenje je važan predisponirajući čimbenik za želučanu karcinogenezu, osobito u svjetlu spoznaje da je početak pušenja obično povezan s adolescentnom dobi, a primoinfekcija *H. pylori* s ranom dječjom dobi. Kao što je poznato početak izloženo-sti karcinogenima u adolescentnoj i dječjoj dobi višestruko pridonosi nastanku karcinoma. Postoji jasna povezanost pušenja s adenokarcinomom kardije želuca, dok povezanost s drugim lokalizacijama karcinoma želuca i pušenjem nije sa sigurnošću dokazana. Najveći broj studija koje analiziraju povezanost okolišnih i prehranbenih čimbenika sa želučanim karcinomom ne evaluira status *H. pylori*.⁵⁴

Tvrđnja br. 4: Utjecaj čimbenika okoline na kancerogenezu podređen je karcinogenom djelovanju infekcije *H. pylori*.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

4.2. Protektivni čimbenici

Izvjješća iz osamdesetih godina 20. stoljeća govore o protektivnoj ulozi dijete bogate voćem i povrćem u želučanoj karcinogenezi koja se ostvaruje putem antioksidativnih mehanizama. Nažalost, novija izvješća Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma naglašavaju tek moguću ili vjerojatno povoljnu ulogu ovih prehranbenih namirnica u nastanku karcinoma želuca.⁵⁵ Za sada se samo raspravlja o protektivnoj ulozi vitamina C u želučanoj karcinogenezi, a također se analizira odnos vitamina C i *H. pylori*, s obzirom na činjenicu da *H. pylori* smanjuje bioraspoloživost vitamina C.⁵⁶ Za sada jedino kineska studija iz 2000. godine na velikom broju ispitanika nedvojbeno dokazuje važnost vitamina C u zaustavljanju progresije prekanceroznih lezija u želučani karcinom.⁵⁷ Također je važno istaknuti da recentne europske studije upućuju na to da je protektivni učinak nekih namirnica vezan samo uz status *H. pylori* te naglašavaju da je njihov povoljni učinak moguć jedino u odsutnosti *H. pylori*.⁵⁸

Slično pomaže i redovita primjena antireumatika, kao i aspirina. Recentna metaanaliza zaključuje da je redovito uzimanje aspirina povezano sa smanjenim rizikom od nekardijalnih želučanih karcinoma, posebno u bijelaca.⁵⁹

Ipak, ni vitamini, a ni drugi dodaci prehrani, ne mogu prevenirati nastanak želučanog karcinoma. Utjecaj svih sastojaka dijete striktno je, naime, ovisan o prisutnosti infekcije *H. pylori* i u njezinoj odsutnosti prehrana ima tek manju ulogu u karcinogenezi.⁶⁰

5. Prekancerozne lezije

Morfološka analiza tipa kroničnoga gastritisa uzrokovana infekcijom *H. pylori*, stupnja aktivnosti upalnog procesa, topografije te tipa intestinalne metaplazije i intraepitelne novotvorine (IEN)/displazije žljezdanog epitela, limfocitne lezije, kao i atrofije želučane sluznice određuje se prema sidnijskoj i hjustonskoj klasifikaciji gastritisa.^{61,62}

Klinička primjena morfološke analize želučane sluznice u procjeni rizika od razvoja neoplastičkih lezija u infekciji *H. pylori*, želučanom karcinomu i MALT limfomu upozorila je na potrebu razvoja novih histomorfoloških klasifikacija u stratifikaciji preneoplastičkih lezija prema riziku od razvoja želučanog karcinoma. Kao odgovor na navedeno pitanje danas je prihvaćena klasifikacija gastritisa OLGA za histomorfološku stratifikaciju intestinalne metaplazije i atrofije želučane sluznice.^{63,64} Klasifikacija intraepitelnih novotvorina/displazija žljezdanog epitela, kao i klasifikacija novotvorina želuca provodi se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije tumora probavnog trakta.⁶⁵ Dijagnostički algoritam i klasifikacija B-NHL-a u sluznici želuca provode se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije tumora hematopoetskog i limfatičnog tkiva.⁶⁶

Povećani rizik od nastanka karcinoma želuca predominantno nose korpusni gastritis, atrofični gastritis, prisutnost intestinalne metaplazije i displazije. Vođene su rasprave o premalignom ili paramalignom potencijalu intestinalne metaplazije, međutim, danas je prihvaćeno stajalište da bolesnici sa žljezdanom atrofijom, intestinalnom metaplazijom i displazijom nose povećan rizik od nastanka želučanog karcinoma.⁶⁷

Tvrđnja br. 5: Histološka klasifikacija i stratifikacija preneoplastičkih lezija sluznice želuca temeljena na stupnjevanju i topografskoj distribuciji rabi se u procjeni rizika od razvoja raka želuca.

Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: B
-----------------------------	----------------------------

Kliničko značenje prekanceroznih lezija potvrđeno je u velikoj nizozemskoj studiji Vriasa i suradnika u kojoj je retrospektivno evaluirano 92.250 bolesnika iz Nacionalnog registra u razdoblju između 1991. i 2005. godine. Među ovim bolesnicima 22.365 (24%) bolesnika imalo je dijagnosticiran atrofični gastritis, 61.707 (67%) bolesnika intestinalnu metaplaziju, 7.616 (8%) bolesnika blagu ili srednje tešku displaziju te 562 (6%) tešku želučanu displaziju. Pojava želučanog karcinoma zabilježena je u 0,1% bolesnika s atrofičnim gastritisom, u 0,25% s intestinalnom metaplazijom, u 0,6% bolesnika s blagom i umjerenom displazijom, a čak u 6% bolesnika s teškom displazijom (HR 40,14, CI 32,2 – 50,1). Zasebni čimbenici rizika bili su muški spol i visoka životna dob.⁶⁸

Tvrđnja br. 6: 1. Morfološke promjene želučane sluznice u infekciji *H. pylori* pokazuju da je razvoj želučanog karcinoma izrazito rijedak u odsutnosti kroničnog aktivnoga gastritisa.

2. Stupanj i topografska proširenost intestinalne metaplazije i atrofije želučane sluznice proporcionalno su povezani s pojavnnošću želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 2b	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Rizik od nastanka želučanog karcinoma u bolesnika s blagom i umjerenom displazijom usporediv je s rizikom od nastanka kolorektalnog karcinoma nakon odstranjenja adenoma. Međutim, za sada ne postoje jasne preporuke o intervalima endoskopskog praćenja ovih bolesnika, što nameće potrebu za daljnjim prospektivnim studijama. Za sada se preporučuje endoskopsko praćenje bolesnika s umjerenom i jakim želučanom atrofijom u kontrolnim intervalima od 2 do 3 godine, a bolesnika s displazijom u intervalima od 3 do 6 mjeseci.

Tvrđnja br. 7: Dobro validirani serološki testovi za infekciju *H. pylori* i markeri atrofije (pepsinogeni I i II) najbolji su dostupni neinvazivni testovi koji mogu identificirati osobe s visokim rizikom od razvoja želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: C
-----------------------------	----------------------------

Mjerenje koncentracije pepsinogena I ima ulogu u detekciji težih preneoplastičkih promjena (npr. teže želučane atrofije) te je pepsinogen I razmatran kao mogući test probira želučanog karcinoma.⁶⁹ S druge strane, serološko praćenje pogotovo je samo za geografska područja s niskom incidencijom infekcije *H. pylori* gdje omogućuje adekvatan probir bolesnika za daljnje endoskopsko praćenje.⁷⁰

Kombinacija dobro validiranih seroloških testova za *H. pylori* uz markere želučane atrofije kao što su pepsinogen I i II najbolja su neinvazivna metoda probira bolesnika visokog rizika od razvoja karcinoma želuca. Međutim, treba posebno voditi računa da su bolesnici s težim atrofičnim gastritisom, u kojih se ne može identificirati infekcija *H. pylori* ni patohistološki ni serološki – zbog gubitka imunostne memorije – bolesnici najvišeg rizika od razvoja želučanog karcinoma.⁷¹

5. Uloga eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u primarnoj prevenciji karcinoma želuca

Infekcija *H. pylori* najvažniji je čimbenik rizika od razvoja kroničnoga gastritisa, a od ključne je važnosti i u nastanku 71 – 95% svih želučanih karcinoma.¹⁸ *H. pylori* uzrokuje kronični aktivni gastritis s time da veći rizik od razvoja karcinoma imaju bolesnici s dominantno korpusnim gastritisom.⁷² Podaci prospektivnih studija govore o povećanom riziku od razvoja želučanog karcinoma u bolesnika inficiranih *H. pylori* sa želučanom atrofijom ili intestinalnom metaplazijom (rizik povećan 5 – 6 x), pangastritisom (15 x) i korpusnim gastritisom (34 x).⁷³ Pojavnost intestinalne metaplazije u sluznici želuca povezana je s razvojem ponajprije adenokarcinoma želuca intestinalnog tipa. Slabo kohezivni tip adenokarcinoma želuca (uključuje karcinom tipa stanica prstena pečatnjaka) može se razviti i u sluznici želuca bez vidljivih metaplastičkih promjena epitela.⁷⁴

Hereditarni difuzni tip želučanog karcinoma autosomno je dominantno nasljedni karcinom uzrokovan mutacijom zametne loze (engl. *germline mutation*), čini manje od 1% želučanih karcinoma i nije povezan s infekcijom *H. pylori* ili gastritisom.⁷⁵ Rizik od nastanka karcinoma u bolesnika s ovom mutacijom jest 40 – 70% za muški, a 60 – 80% za ženski spol.

Tvrđnja br. 8: Promjene funkcije želučane sluznice:

1. atrofični korpusni gastritis dovodi do hipoklorhidrije

2. hipoklorhidrija omogućava prerašćivanje drugih bakterija koje mogu proizvoditi metabolite s karcinogenim potencijalom.

Znanstveni dokaz: 2c	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Postoje direktni i indirektni pokazatelji da atrofični korpusni gastritis dovodi do hipoklorhidrije, s posljedičnim bakterijskim prerašćivanjem želučane sluznice ovih bolesnika.⁷⁶ Bakterijski enzimi reduciraju nitrate u nitrite s posljedičnom povišenom razinom intraluminalnih dušičnih spojeva i karcinogenih N-nitrozamina. Smatra se da bakterije s nitrozirajućim učincima imaju određeni karcinogeni učinak.⁷⁷

Kao što je već spomenuto, askorbinska je kiselina (C-vitamin) antioksidans koji snižava koncentraciju N-nitrozamina, kao i reaktivnih oksidansa u želučanoj sluznici i na taj način obavlja protektivnu ulogu u želučanoj karcinogenezi. Infekcija *H. pylori* snižava koncentraciju askorbinske kiseline, a u stanjima aklorhidrije koncentracija askorbinske kiseline postaje gotovo nemjerljiva.⁷⁸

Danas se ističe važnost eradikacije *H. pylori* u mladih bolesnika.⁷⁹ Populacijske studije provedene u Kini s ciljem otkrivanja ranoga želučanog karcinoma u mladim osoba pokazuju da kvalitetno provedeno endoskopsko pretraživanje otkriva tek jedan od četiri do šest želučanih karcinoma. U farmakoeonomskom smislu današnja stajališta daju prednost eradikacijskoj terapiji infekcije *H. pylori* u dječjoj i mladoj životnoj dobi u odnosu na metode endoskopskog pretraživanja u regijama s visokom incidencijom ove bolesti.⁸⁰ Ova je tema još i sad predmet rasprava, posebno zbog rizika od reinfekcije. Postotak reinfekcije nizak je u razvijenim zemljama, dok se u zemljama u razvoju kreće oko 13%. Ovaj podatak treba imati na umu kod planiranja strategije prevencije i ponavljanja eradikacijske terapije.⁸¹

Tvrđnja br. 9: Eradikacija infekcije *H. pylori* dovodi do nestanka upalnih promjena želučane sluznice i usporeva ili prekida progresiju atrofije, a može je katkad i smanjiti.

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Eradikacija infekcije *H. pylori*, osim prevencije želučanog karcinoma, donosi dodatne kliničke i farmakoeonomske dobrobiti. Nedvojbeno je dokazano da eradikacijska terapija prevenira nastanak želučanog ili duodenalnog ulkusa.⁸² Nadalje, bolesnici na terapiji acetilsalicilnom kiselinom, inficirani *H. pylori*, imaju povećan rizik od nastanka sluzničnih lezija. Eradicirajući infekciju *H. pylori*, indirektno smanjujemo potencijalnu interakciju između inhibitora protonске pumpe i antitrombocitnih lijekova u budućnosti. Poznato je da eradikacijska terapija *H. pylori* prevenira i nastanak želučanog MALT limfoma, sideropenične anemije, idiopatske trombocitopenične purpure, limfocitnoga gastritisa i Ménétrierove bolesti. Konačno, eradikacija koja pomaže u cijeljenju gastritisa dovodi do smanjenja mortaliteta zbog samoga gastritisa te prevenira i reducira buduće troškove liječenja komplikacija i drugih bolesti povezanih s *H. pylori*.^{83,84}

Tvrđnja br. 10: Postoje jaki znanstveni dokazi da eradikacija infekcije *H. pylori* smanjuje rizik od razvoja želučanog karcinoma.

Znanstveni dokaz: 1c	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Tvrđnja br. 11: Rizik od razvoja želučanog karcinoma znatnije je smanjen ako se eradikacija infekcije *H. pylori* provede prije razvoja premalignih promjena (atrofije, intestinalne metaplazije i displazije).

Znanstveni dokaz: 1a	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Sve do sada objavljene studije potvrđuju pozitivan učinak eradikacije u prevenciji nastanka karcinoma, uz kritičke osvrtne u potrebnim naknadnim metaanalizama. Uspješno provedena eradikacija u odsutnosti premalignih lezija u cijelosti će dovesti do normalizacije epitelnih struktura u želucu. Međutim, ograničavajući je faktor činjenica da jednom nastalu premalignu leziju (želučanu atrofiju, intestinal-

nu metaplaziju, displaziju) eradikacija infekcije *H. pylori* ne zaustavlja obavezno i ne sprečava potpuno daljnju karcinogenezu, o čemu prvi izvještavaju Wong i suradnici.⁸⁵ Rasprava o najpovoljnijem vremenu za provođenje eradikacijske terapije obnovljena je u japanskoj studiji na 4.133 bolesnika s peptičkom ulkusnom bolešću. U ovoj studiji u petogodišnjem praćenju incidencija želučanog karcinoma iznosila je 1,24% u bolesnika s eradikacijom *H. pylori*, a 2,56% u onih bez nje.⁸⁶ Izgledno je da postoji kritična točka (engl. *point of no return*) u kojoj eradikacija *H. pylori* nema daljnju ulogu u prevenciji nastanka karcinoma, međutim, ona do sada nije identificirana. Pretpostavka da su promjene poput jače želučane atrofije i intestinalne metaplazije ta točka nije čvrsto utemeljena s obzirom na to da je nastanak karcinoma zabilježen samo u određenom broju bolesnika. Watari i sur.⁸⁷ istraživali su učinak eradikacije *H. pylori* na izgled stanica kod već izražene intestinalne metaplazije i dokazali da eradikacija može utjecati na fenotipske karakteristike metaplazije, međutim, regresija histoloških promjena nakon eradikacije nije zabilježena. Nedvojbeno je dokazano da želučana atrofija može biti reverzibilna ako je prisutna samo u korpusu želuca, dok je intestinalna metaplazija uglavnom ireverzibilna promjena. Karakteristike različitih fenotipova intestinalne metaplazije i dalje se istražuju, s ciljem identifikacije fenotipa koji pokazuje tendenciju daljnjemu histološkom napredovanju u karcinom.

6. Uloga eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u sekundarnoj prevenciji karcinoma želuca

Vrlo važna studija Fukase i sur.⁸⁸ iznosi opažanje da je incidencija nastanka novoga želučanog karcinoma nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma značajno niža u bolesnika u kojih je provedena eradikacija infekcije želučane sluznice *H. pylori*.

U multicentričnoj randomiziranoj studiji trogodišnjeg praćenja 544-ju bolesnika koji su nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma primali eradikacijsku terapiju *H. pylori* ili placebo, novi želučani karcinom razvio se u 9 od 272 bolesnika koji su primili eradikacijsku terapiju (3,3%), a u placeboj skupini u 24 od 272 bolesnika (8,8%) (OR 0,353, 95% CI, p = 0,009).⁸⁹ Ovi podaci upućuju na važnost i uspješnost eradikacijske terapije infekcije *H. pylori* u sekundarnoj prevenciji metakronoga želučanog karcinoma nakon endoskopske resekcije ranoga želučanog karcinoma.⁹⁰

Dobrobiti sekundarne prevencije želučanog karcinoma eradikacijskom terapijom *H. pylori* demonstrirane su i u studiji Cheona i sur.⁹¹ Praćeno je 47 bolesnika nakon endoskopske mukozne resekcije ranoga želučanog karcinoma te je u četvrtom tjednu nakon resekcije zabilježeno znatno bolje cijeljenje sluznice u bolesnika s uspješno eradikiranom infekcijom *H. pylori*.

7. Populacijsko praćenje

Populacijsko endoskopsko praćenje bolesnika s ciljem otkrivanja ranoga želučanog karcinoma danas se provodi samo u regijama s visokom incidencijom te bolesti u Aziji.

Tvrđnja br. 12: Strategiju »endoskopiraj i liječi« (engl. *screen-and-treat*) infekciju *H. pylori* treba provoditi u zajednicama sa znatno povećanom pojavnosću želučanog karcinoma.

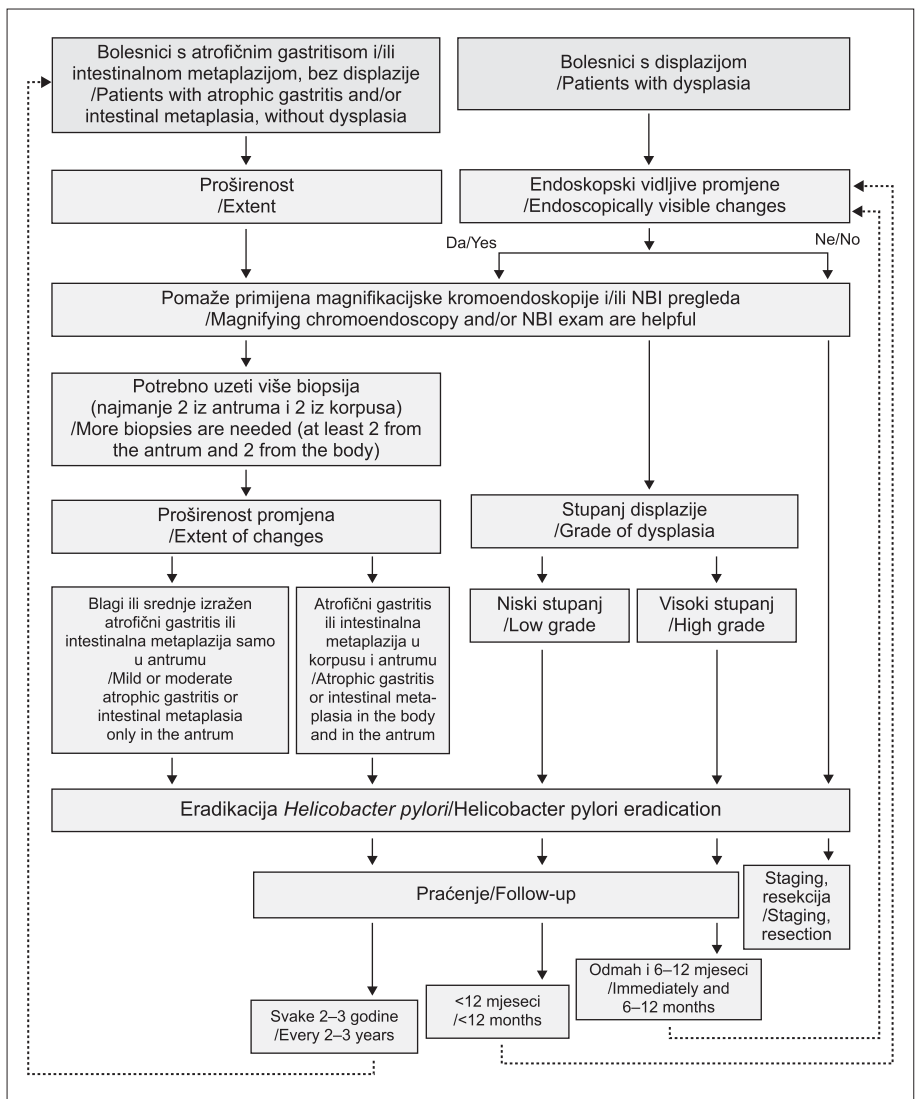
Znanstveni dokaz: 2c	Razina preporuke: A
-----------------------------	----------------------------

Retrospektivne studije iz različitih dijelova Azije na velikom broju ispitanika (do 18.000) potvrđuju znatno veći broj rano otkrivenih želučanih karcinoma pogodnih za endoskopsku resekciju u skupini redovito endoskopski praćenih bolesnika. Današnja stajališta podupiru ovaj postupak kao najbolju metodu primarne prevencije želučanog karcinoma u zemljama visokog rizika. Azijsko-pacifički konsenzus također preporučuje obaveznu eradikaciju *H. pylori* u populacijama s visokim rizikom od nastanka karcinoma želuca.¹²

Tvrđnja br. 13: Eradikaciju <i>H. pylori</i> u svrhu prevencije želučanog karcinoma treba primijeniti kod:
– najbližih rođaka bolesnika kod kojeg je dijagnosticiran želučani karcinom
– bolesnika s već dijagnosticiranim želučanim tumorom u kojih je provedeno endoskopsko ili kirurško liječenje suptotalnom resekcijom želuca
– bolesnika s visokim rizikom od gastritisa: teškim pangastritisom, gastritisom koji prevladava u korpusu i teškom atrofijom

– bolesnika na kroničnoj protusekretornoj terapiji IPP-om koja traje više od godinu dana
– bolesnika s ostalim značajnim rizičnim čimbenicima za želučani karcinom: jaki pušači, rad u okruženju prašine od: ugljena, kremenca, cementa, rad u kamenolomu
– bolesnika pozitivnih na <i>H. pylori</i> sa strahom od želučanog karcinoma.
Znanstveni dokaz: 1a do 4 Razina preporuke: A

U regijama s niskom incidencijom karcinoma želuca potrebno je identificirati bolesnike visokog rizika od razvoja ove bolesti. To su bliski rođaci oboljelih od želučanog karcinoma u kojih je rizik od nastanka karcinoma dva do tri puta veći nego u kontrolnoj populaciji.⁹²⁻⁹⁸ Ako je u bliskoj obitelji više od jednog oboljelog od karcinoma želuca, rizik od obolijevanja povećan je deset puta. Bolesnici s mutacijom gena CDH-1 zahtijevaju konzultaciju s genetičarom i profilaktičku gastrektomiju.⁹⁹⁻¹⁰¹ U rizične skupine s apsolutnom indikacijom za eradikacijsku terapiju spadaju bolesnici s prethodnom želučanom operacijom, bolesnici s



Slika 1. Sažetak preporučenih postupaka za bolesnike s atrofičnim gastritisom, želučanom intestinalnom metaplazijom i želučanom epitelnom displazijom

Fig. 1. Summary of proposed management for patients with atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia and gastric epithelial dysplasia.

anamnezom želučane neoplazme (MALT limfom, adenom, karcinom), bolesnici s pangastritisom te bolesnici s gastritisom koji prevladava u korpusu. Ti bolesnici čine skupinu visokog rizika od nastanka želučanog karcinoma, osobito ako imaju izraženu i želučanu atrofiju ili intestinalnu metaplaziju.^{102–105}

Bolesnici koji su uzimali inhibitore protonske pumpe dulje od 12 mjeseci i bolesnici u kojih je planirano dugotrajno liječenje ovim lijekovima imaju također povećan rizik od nastanka želučanog karcinoma.¹⁰⁶ Bolesnici koji su izloženi jednom ili više jačih okolišnih karcinogena za razvoj želučanog karcinoma poput pušenja, snažne izloženosti nekim aeroonečišćivačima poput prašine, cementa, ugljena, kremenca, kao i bolesnici koji žive u regijama s visokom incidencijom želučanog karcinoma moraju biti podvrgnuti liječenju infekcije *H. pylori*.¹⁰⁷ Bolesnici s infekcijom želučane sluznice *H. pylori* i izraženim strahom od mogućeg nastanka karcinoma želuca također trebaju biti podvrgnuti eradikacijskoj terapiji.⁷⁸

Tvrđnja br. 14: Vakcinacija bi bila najbolja mjera za eliminaciju infekcije *H. pylori* u populaciji. Unatoč zasada nezadovoljavajućim rezultatima vrlo su važna daljnja istraživanja u nastojanju za proizvodnju djelotvorne vakcine.

Znanstveni dokaz: 4

Razina preporuke: A

Iako bi vakcinacija bila najbolja opcija za eliminiranje infekcije *H. pylori* u populaciji, posebno u zemljama u razvoju gdje je prokuženost populacije još i sad viša od 80%, vakcina pogodna za uporabu u humanoj medicini još nije dostupna. Nova istraživanja na tom području još su u tijeku. Zasada je proizvedena vakcina pogodna za prevenciju i liječenje životinja inficiranih *H. pylori*.

8. Zaključak

Želučani karcinom i danas je velik svjetski problem. Intestinalni tip želučanog karcinoma razvija se u kaskadi dobro definiranih i prepoznatljivih prekursorskih promjena (upala – metaplazija – displazija – karcinomska sekvencija).¹⁰⁸ Postignuto je više svjetskih dogovora o tome da identifikacija i aktivno praćenje bolesnika s takvim promjenama i lezijama može dovesti do rane dijagnoze želučanog karcinoma, u fazi kada je on u visokom postotku potpuno izlječiv. Ovo može biti vrlo važna mjera prevencije pojavnosti i mortaliteta od želučanog karcinoma u zemljama u razvoju, ali i u razvijenim zemljama. Međutim, iako se te promjene želučane sluznice nalaze vrlo često u svakodnevnoj praksi, zasada nije bilo internacionalnih preporuka koje bi vodile kliničare u njihovoj brizi za svakoga pojedinog bolesnika. To dovodi do velike heterogenosti u praksi i u konačnici do nemogućnosti otkrivanja najvećeg broja želučanih karcinoma u ranoj kurabilnoj fazi. Standardizacija postupaka donijela bi velike koristi bolesnicima, a može biti istodobno i isplativa jer se raspoloživa financijska sredstva mogu fokusirati na bolesnike s najvećim rizikom.

Tijekom 2012. godine publiciran je tzv. Europski postupnik za praćenje prekarcinomaških promjena i lezija na želučanoj sluznici u svakodnevnoj praksi.¹⁰⁹ Sudionici Hrvatske konsenzusne konferencije održane krajem 2012. godine prihvatili su Europske smjernice za postupke praćenja bolesnika s nalazom atrofičnog gastritisa, intestinalne metaplazije i displazije (slika 1.), a u svrhu prevencije malignih želučanih bolesti. Pritom je naglašena potreba histološke

analize želučane sluznice s dovoljnim brojem uzetih uzoraka – najmanje po 2 uzorka iz korpusa i antruma. U svakog bolesnika s nalazom *H. pylori* potrebno je provesti eradikacijsku terapiju. Osnovni nalaz koji stratificira bolesnike u dvije grupe jest nalaz epitelne displazije. Bolesnici s atrofijom i intestinalnom metaplazijom bez displazije kontroliraju se svake 2 – 3 godine, a bolesnici s displazijom znatno češće. Kod visokog stupnja displazije najčešće je potrebno pregled ponoviti odmah, radi uzimanja više histoloških uzoraka pa ga ponavljati svakih 6 do najviše 12 mjeseci. Kod nalaza uznapredovalih promjena potrebno je učiniti i *staging* resekciju, endoskopskim ili kirurškim pristupom. I kod nalaza niskog stupnja displazije pregled je potrebno ponavljati u razmacima od najviše 12 mjeseci, uvijek s dovoljnim brojem histoloških uzoraka.

LITERATURA

1. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1–241.
2. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. Dig Dis 2011;29:459–64.
3. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 2010;10:403–14.
4. Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O i sur. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology 1993;105:1098–103.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP i sur. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127–31.
6. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J i sur. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991;83:640–3.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772–81.
8. Ley C, Mohar A, Guarner J i sur. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:4–10.
9. Correa P, Fontham ET, Bravo JC i sur. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst 2000;92:1881–8.
10. Asaka M, Kato M, Takahashi S i sur. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. Helicobacter 2010;15:1–20.
11. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC i sur. S3-guideline »*Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease« of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001. Z Gastroenterol 2009;47:1230–63.
12. Fock KM, Talley N, Moayyedi P i sur. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:351–65.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i sur. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646–64.
14. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. J Dig Dis 2010;11:2–11.
15. Ford AC, Axon AT. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. Helicobacter 2010;15(Suppl 1):1–6.
16. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001;49:347–53.
17. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C i sur. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? Am J Epidemiol 2004;159:252–8.
18. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE i sur. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. Gastroenterology 2001;121:784–91.
19. Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995;109:885–8.
20. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H i sur. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. Gut 2008;57:298–305.

21. Mera R, Fontham ET, Bravo LE i sur. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536–40.
22. You WC, Brown LM, Zhang L i sur. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974–83.
23. Take S, Mizuno M, Ishiki K i sur. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037–42.
24. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH i sur. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121–8.
25. Yanaoka K, Oka M, Ohata H i sur. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer* 2009;125:2697–703.
26. Salama N, Guillemin K, McDaniel TK i sur. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14668–73.
27. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L i sur. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:981–5.
28. Peek RM Jr, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006;208:233–48.
29. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N i sur. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297–301.
30. Backert S, Ziska E, Brinkmann V i sur. Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000;2:155–64.
31. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B i sur. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000;287:1497–500.
32. Kwok T, Zabler D, Urman S i sur. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* 2007;449:862–6.
33. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S i sur. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002;295:683–6.
34. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004;4:688–94.
35. Tsutsumi R, Higashi H, Higuchi M i sur. Attenuation of *Helicobacter pylori* CagA SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase. *J Biol Chem* 2003;278:3664–70.
36. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* 2008;10:1573–81.
37. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A i sur. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003;300:1430–4.
38. Acosta N, Quiroga A, Delgado P i sur. *Helicobacter pylori* CagA protein polymorphisms and their lack of association with pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3936–43.
39. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M i sur. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* 2008;47:1077–83.
40. Galmiche A, Rassow J, Doye A i sur. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000;19:6361–70.
41. Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C i sur. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001;69:5080–7.
42. Leunk RD, Johnson PT, David BC i sur. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988;26:93–9.
43. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:320–32.
44. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT i sur. Clinical and pathological importance of heterogeneity in VacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92–9.
45. Prinz C, Hafsi N, Volland P i sur. *Helicobacter pylori* virulence factors and the host immune response: implications for therapeutic vaccination. *Trends Microbiol* 2003;11:134–8.
46. Ilver D, Arnquist A, Ogren J i sur. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373–7.
47. Rad R, Gerhard M, Lang R i sur. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol* 2002;168:3033–41.
48. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N i sur. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12778–83.
49. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH i sur. The role of interleukin-1 polymorphism in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature* 2001;412:99.
50. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV i sur. Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991;32:1473–7.
51. Santini D, Angeletti S, Ruzzo A i sur. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr3999Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin Exp Immunol* 2008;154:360–4.
52. Canedo P, Corso G, Pereira F i sur. The interferon gamma receptor 1 (IFNGR1)-56C/T gene polymorphism is associated with increased risk of early gastric carcinoma. *Gut* 2008;57:1504–8.
53. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):416–25.
54. Freedman ND, Abnet CC, Leitzman MF i sur. A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424–33.
55. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl12):84–9.
56. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:317–22.
57. You WC, Zhang L, Gail MH i sur. Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1607–12.
58. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G i sur. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345–54.
59. Yang P, Zhou Y, Chen B i sur. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1533–9.
60. Buckland G, Agudo A, Lujan L i sur. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381–90.
61. Price AB. *The Sydney system: histological division*. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209–222.
62. 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.
63. Rugge M, Correa P, Di Mario F i sur. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40:650–8.
64. Rugge M, Fassan M, Pizzi M i sur. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* 2011;7;17(41):4596–601.
65. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4. izd. Lyon: IARC; 2010, str. 3.
66. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izd. Lyon: IARC; 2008, str. 2.
67. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N i sur. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138–43.
68. deVries AC, van Grieken NC, Looman CW i sur. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945–52.
69. Miki M, Morita M, Sasajima M i sur. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735–9.
70. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis* 2007;8:8–14.
71. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245–53.
72. Matsuhisa T, Matsukira N, Yamada N. Topography of chronic active gastritis in *Helicobacter pylori*-positive Asian populations: age-, gender- and endoscopic diagnosis-matched study. *J Gastroenterol* 2004;39:324–8.
73. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S i sur. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784–9.
74. Namikawa T, Hanazaki K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:4634–9.
75. Wolf EM, Geigl JB, Svrcek M i sur. Hereditary gastric cancer. *Pathologie* 2010;31:423–9.
76. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *H. pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis* 2011;29:459–64.
77. Forsythe SJ, Dolby JM, Webster AD i sur. Nitrate- and nitrite-reducing bacteria in the achlorhydric stomach. *J Med Microbiol* 1988;25:253–9.
78. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M i sur. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357–63.
79. Selgrad M, Bornschein J, Malfertheiner P. Guidelines for treatment of *Helicobacter pylori* in the East and West. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:581–8.

80. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M i sur. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157–66.
81. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56–61.
82. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449–61.
83. Ford AC, Forman D, Bailey AG i sur. A community screening program for *Helicobacter pylori* saves money: 10-year follow up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;129:1910–17.
84. Hansen JM, Wildner-Christensen M, Hallas J i sur. Effect of community screening for *Helicobacter pylori*: a 5-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1106–13.
85. Wong BC, Lam SK, Wong WM i sur. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
86. Mabe K, Takahashi M, Oizumi H i sur. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009;15:4290–7.
87. Watari J, Das KK, Amenta PS i sur. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the histology and cellular phenotype of gastric intestinal metaplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:409–17.
88. Fukase K, Kato M, Kikuchi S i sur. 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.
89. Uemura N, Mukai T, Okamoto S i sur. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639–42.
90. Nakagawa S, Asaka M, Kato M i sur. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 4): 214–8.
91. Cheon JH, Kim JH, Lee SK i sur. *Helicobacter pylori* eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. *Helicobacter* 2008;13:564–71.
92. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D i sur. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128–33.
93. Chen MJ, Wu DC, Ko YC i sur. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1250–7.
94. Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C i sur. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2008;123:1429–32.
95. Gao Y, Hu N, Han X i sur. Family history of cancer risk for esophageal and gastric cancer in Shanxi, China. *BMC Cancer* 2009;9:269.
96. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y i sur. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol* 2003;32:579–83.
97. Munoz N, Plummer M, Vivas J i sur. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *Int J Cancer* 2001;93:417–23.
98. Shin CM, Kim N, Yang HJ i sur. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e34–9.
99. Blair V, Martin I, Shaw D i sur. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 262–75.
100. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC i sur. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001; 92:181–7.
101. Cisco RM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: surgery, surveillance and unanswered questions. *Future Oncol* 2008;4:553–9.
102. Siming C, Schaefer N, Standop J i sur. Gastric stump carcinoma – epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:133–9.
103. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990;150:2022–6.
104. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW i sur. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50:6486–9.
105. Tersmette AC, Giardiello FM, Tytgat GN i sur. Carcinogenesis after remote peptic ulcer surgery: the long-term prognosis of partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol* 1995;212:96–9.
106. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK i sur. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503–7.
107. Chung HW, Noh SM, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010;16:256–63.
108. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554–3560.
109. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC i sur. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology, and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. *Endoscopy* 2012;44: 74–94.

