

OKUŽBE IN ŽELODČNI RAK

Bojan Tepeš

ŽELODČNI RAK

Želodčni rak je po incidenci na četrtem mestu, po umrljivosti (10,4 % vseh smrti zaradi raka) pa na drugem mestu med raki na svetu (1). Vsako leto zbolijo 900.000 ljudi, 700.000 jih zaradi raka želodca tudi umre (2).

V Sloveniji za rakom želodca zbolijo 482 ljudi na leto, kar je 5,4 % vseh novih primerov raka pri moških in 3,5 % pri ženskah. Rak želodca je tako šesti najpogostejši rak v Sloveniji. Bolezen se začne po 40. letu, vrh zbolevanja za njim pa je med 60. in 80. letom starosti (3).

Z rakom na želodcu so bolj ogroženi nižji socialnoekonomski sloji.

Priseljenci iz držav, kjer je ogroženost z želodčnim rakom velika, v države z majhno ogroženostjo, ostanejo tudi v novem okolju hudo ogroženi, vendar že njihovi otroci pridobijo približno enako nevarnost za nastanek bolezni, kot jo imajo staroselci. Ta podatek dokazuje, kako pomemben je za nastanek bolezni dejavnik okolja, ki mu je oseba izpostavljena že v zgodnji mladosti (1).

Večina bolnikov (90 %) z rakom želodca ima žleznega raka (adenokarcinom), preostalih 10 % bolnikov pa ima predvsem limfom ali gastrointestinalni stromalni tumor (GIST). Želodčne žlezne rake delimo po Laurenu na intestinalno obliko (50 %) in difuzno obliko (33 %), preostali bolniki pa imajo mešano ali neklasificirano obliko žleznega raka. Za intestinalno obliko je značilno, da rakaste celice tvorijo strukture, podobne normalnim žleznim strukturam različne stopnje diferenciacije. Pri difuzni obliki ni tvorbe žleznih struktur, tumorske celice se širijo tudi pod normalno sluznico, tumor je slabo omejen od okolne še normalne sluznice.

Intestinalni tip želodčnega raka se razvije v dolgotrajnem procesu kroničnega vnetja želodčne sluznice – prek kroničnega gastritisa, intestinalne metaplazije in displazije (4). Za to obliko želodčnega raka zbolevalo predvsem starejši bolniki, pogosteje je v antralnem delu želodca in na mali krivini. V svetu upada predvsem intestinalni tip želodčnega raka, kar povežemo z izboljšanjem življenjskih razmer (kvalitetnejša hrana) in z upadanjem prevalence okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (2, 5). Difuzni tip želodčnega žleznega raka je pogostejši pri mlajših bolnikih, ima slabšo prognozo, raste difuzno in ne tvori dobro omejene tumorske mase.

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA NASTANEK ŽLEZNEGA ŽELODČNEGA RAKA

Nevarnostne dejavnike za nastanek žleznega raka želodca lahko razdelimo na genetske, okoljske in druge.

Genetski dejavniki so:

- genetski difuzni rak (mutacije gena za E-kaderin, CDH1);
- polimorfizmi genetskih zapisov za pro- in anti- vnetne citokine in celične receptorje v sklopu prirojene imunosti.

Dejavniki okolja:

- infekcijski dejavniki: bakterija *Helicobacter pylori*, virus Epstein Barr;
- prehrana: nitriti, sol, vnos antioksidantov.

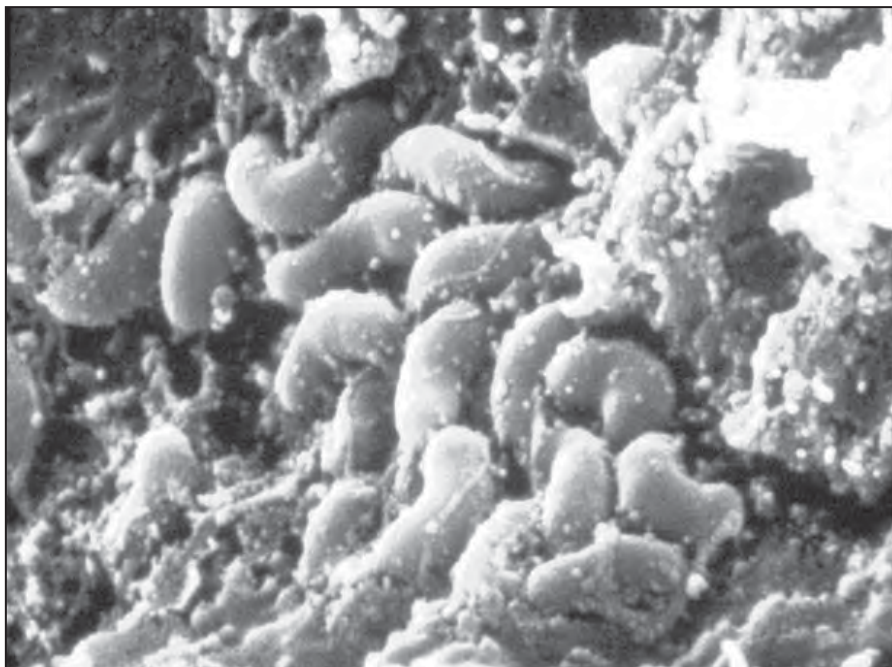
Drugi dejavniki:

- perniciozna anemija;
- stanja po resekcijskih operacijah želodca;
- želodčni polipi;
- spol;
- kajenje.

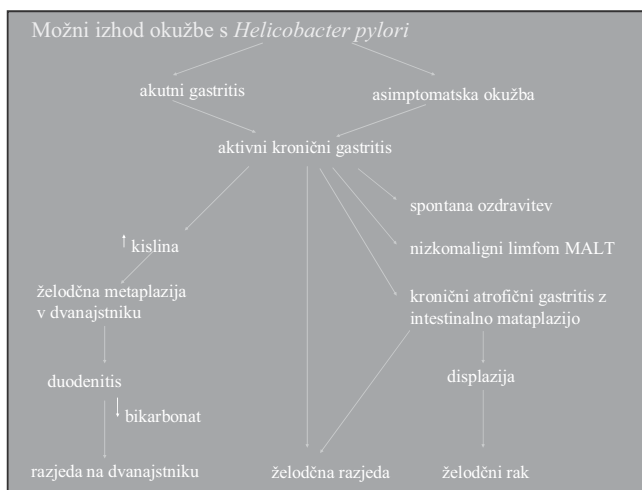
Helicobacter pylori

H. pylori je spiralna mikroaerofilna po Gramu negativna bakterija z 2–7 unipolarnimi bički, ki meri 3,5 µm krat 0,5 µm (slika 1). Okužba s *H. pylori* spremlja človeštvo skozi njegov nastanek in razvoj že vsaj 58.000 let (6) in je najpogostejša človeška okužba. Okužena je najmanj polovica človeštva. *H. pylori* povzroča gastritis pri vseh okuženih ljudeh, razvoj klinično pomembnih bolezni (razjede želodca in dvanajstnika, limfoma *malt* in žleznega žleznega raka) pa le pri največ 20 % okuženih (slika 2) (7, 8).

Ljudje se s *H. pylori* okužijo do 10. leta starosti. V nerazvitih delih sveta je prekuženost okrog 90-odstotna, v razvitih delih sveta pa okrog 30-odstotna (7, 9). V Sloveniji je povprečna prekuženost 25,1-odstotna. V starostni skupini do 19 let je prekuženih 10,3 %, največja, 54-odstotna, pa je pri starostni skupini nad 60 let (10). Razlike v prekuženosti med starostnimi skupinami ne pomenijo, da se s starostjo v vseh obdobjih prekuženost veča, ampak je generacijska značilnost, ki je odsev socialnoekonomskih pogojev, bivalnega standarda in osebne higijene v otroštvu posamezne generacije. Danes vemo, da je prekuženost odvisna od preskrbljenosti s pitno vodo, od stanja sanitarne higijene, števila otrok v sobi, od okuženosti matere in ekonomskega stanja družine. Možni načini prenosa okužbe so črevesno-ustni, žleznostno-ustni, drugi, npr. iatrogeni, pa so redki (11).



Slika 1. Številne bakterije *Helicobacter pylori* na površini sluznice želodca (vrstični elektronski mikroskop)



Slika 2. Možni izidi okužbe s *Helicobacter pylori*

Po uspešni ozdravitvi okužbe je v razvitih državah stopnja ponovne okužbe 0,5–1 % letno (12, 13), v nerazvitih državah pa 13–24 % letno (12). Glavni epidemiološki rezervoar *H. pylori* je človek, čeprav so bakterijo odkrili tudi v želodcih primatov, mačk in ovc. Danes poznamo 25 različnih vrst bakterij iz rodu *Helicobacter*; za ljudi sta pomembna le *H. pylori* in *Helicobacter heilmanni*. (14).

Okužba s *H. pylori* vedno povzroči gastritis. Od razširjenosti in intenzivnosti gastritisa je precej odvisen klinični potek okužbe. Razlikujemo tri glavne oblike:

Preprosti ali benigni gastritis, za katerega je značilen blagi pangastritis z malo vpliva na izločanje želodčne kisline. Večina okuženih ljudi ima to obliko gastritisa, ki ne povzroči resne klinične bolezni.

Fenotip razjede dvanajstnika se pojavi pri približno 15 % okuženih bolnikov. Zanje je značilen gastritis s prizadetostjo antruma in z blago prizadetostjo korpusa želodca. Ti bolniki izločajo večje količine gastrina in želodčne kisline. Razlog za to je okvara povratne zanke izločanja kisline (gastrin-kislina-somatostatin-blokada izločanja gastrina), ki je posledica zmanjšane števila celic D zaradi poškodb antralne sluznice. Okuženi bolniki s tem fenotipom gastritisa imajo razjede dvanajstnika in prepilorične regije.

Fenotip želodčenga raka je najresnejša oblika gastritisa, za katero je značilna hujša stopnja gastritisa v korpusu želodca z razvojem multifokalne atrofije, hipo- in aklorhidrije, intestinalne metaplazije, displazije in raka želodca. To obliko najdemo pri 1 % okuženih bolnikov v zahodni Evropi in ZDA, pogostejša pa je v azijskih državah, kjer je rak želodca tudi pogostejši. Pri teh bolnikih je izločanje kisline majhno ali ga ni, vrednosti gastrina so nizke, nižje so vrednosti pepsinogena I, razmerje pepsinogen I/pepsinogen II pa je manjše (15,16).

V katero smer se razvije histološka in tudi klinična slika okužbe, je odvisno od več dejavnikov: značilnosti bakterijskega seva *H. pylori*, genetske predispozicije gostitelja ter vplivov okolja.

Bakterijo *H. pylori* je že leta 1994 Mednarodna organizacija za raziskovanje raka (IARC) spoznala za karcinogen 1. reda. IARC predvideva, da je med 36 in 47 % primerov raka želodca neposredna posledica okužbe s *H. pylori* (5). Mnenje nekaterih drugih raziskovalcev je drugačno, namreč da so s *H. pylori* okuženi skoraj vsi bolniki z žleznim rakom želodca (17), vendar ne nujno takrat, ko se postavi diagnoza želodčni rak. Danes prevladuje ocena, da je vsaj 65–80 % vseh primerov želodčnega raka (brez raka kardije) posledica okužbe s *H. pylori* (18,19), vendar tudi védenje, da samo 1 % do največ 2 % ljudi s to okužbo v življenju zbolijo za rakom želodca (20).

***Helicobacter pylori* in karcinogeneza**

Vloga nevtrofilcev ob okužbi

Okužba z bakterijo *H. pylori* povzroči aktivni gastritis, ki ga zaznamujejo nevtrofilci. Nevtrofilni levkociti proizvajajo proste kisikove radikale (superoksid in hidroksilne ione), ki lahko poškodujejo DNA.

Nitrati v prehrani

Nitrati v hrani (v zelenjavi, ali dodani mesu) se po absorpciji v črevesju izločajo v slino. V ustih jih lahko bakterije spremenijo v nitrite. V želodcu se ob stanju aklorhidrije lahko vežejo z amini in amidi v karcinogene nitrozamine. Temu procesu nasprotuje vitamin C. Vemo pa, da je lokalna koncentracija vitamina C ob okužbi s *H. pylori* znižana (21, 22).

Bakterijski citotoksini

Sevi *H. pylori*, ki imajo zapis *cagA*, *VacA* s1m1 so pogosteje povezani s hujšo obliko kroničnega gastritisa, preneoplastičnimi spremembami (atrofijo, intestinalno metaplazijo, displazijo) in rakom želodca. Razmerje obetov za nastanek raka želodca je po novih raziskavah od 21–28,4-krat večje pri ljudeh, okuženih s citopatogenimi sevi, kot pri neokuženih (19, 23, 24). Genski zapis za *cagA* ob genu za *cagA* vsebuje tudi zapis za makromolekularne strukture tipa 4 sekrecijskega sistema. To je v bistvu mikroskopski igelni sistem, ki omogoča injiciranje *cagA* v celice gostitelja, kjer ga celične tirozinkinaze fosforilirajo (25, 26). Takšna aktivna oblika *cagA* vpliva na celično sintezo, citoskelet in adhezijo med celicami. Poznano je tudi, da *cagA* močno zveča vnetni odgovor gostitelja z večanjem tvorbe Il-8 in aktivacije NF- κ B (27).

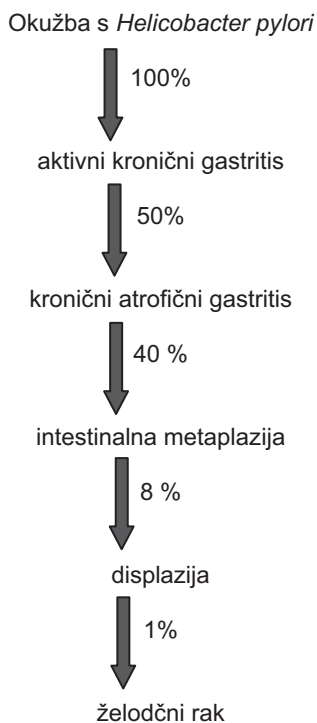
Tudi nekateri drugi bakterijski geni (*cagE*, *iceA*, *babA2*, *oipA*) so bolj povezani z nastankom razjed in želodčnega raka.

Okužba s *H. pylori* *CagA* stimulira tudi vezavo na receptor c-Met in vpliva na pot betakatenin/ Wnt, kar vse lahko pospeši karcinogenezo (28, 29).

Kaskadna teorija nastanka žleznega raka po Pelayu Correi

Za intestinalno obliko žleznega raka še vedno velja kaskadna teorija Pelaya Corree (slika 3) (30). Pri približno 1 % vseh okuženih bolnikov, pri katerih se že v začetku okužbe s *H. pylori* razvije izrazit aktivni kronični gastritis korpusa želodca, se lahko skozi desetletja prek atrofije, intestinalne metaplazije in displazije razvije intestinalna oblika želodčnega raka. Atrofija

in intestinalna metaplazija se pojavljata v obliki multifokalnih sprememb, najprej v predelu angularne gube, na stiku korpusnega in antralnega epitelijskega tkiva. Intestinalna metaplazija se najprej pojavi kot metaplazija tip I (kompletna, metaplazija tankega črevesa), nato pa kot tip II. oz. III. (inkompletna, metaplazija debelega črevesa). Pomembna pa je tudi metaplazija SPEM (*spasmolytic polypeptide expressing metaplasia*), ki je oblika psevdopilorične metaplazije v korpusu in jo najdemo pri bolnikih z rakom v reseciranih želodcih 16–20 let po prvi operaciji. Spremlja jo okužba s *H. pylori* (31). Displazijo oz. intraepitelijalno neoplazijo delimo v nizko, srednjo in visoko stopnjo. Visoka stopnja je indikacija za operacijo, saj se rak želodca razvije v 60–85 % (32, 33).



Slika 3. Prikaz karcinogeneze ob okužbi s *Helicobacter pylori* (po P. Correa, (30))

GENETSKI DEJAVNIKI

Genetski difuzni rak želodca

Danes vemo, da ima difuzni rak želodca svojo genetsko podlago v mutaciji tumorje supresorskega gena za E-katerin (CDH1) na kromosomskem odseku 16q22. E-katerin ima glavno vlogo pri adheziji med celicami in s tem ohranjanju epiteljske integritete. Mutacija zarodne celice je mehanizem prve poškodbe, za razvoj bolezni pa je potrebna tudi inaktivacija drugega alela. Vlogo pri tem ima lahko okužba s *H. pylori*. Ogroženost z difuznim rakom želodca je pri nosilcih mutacije 67-odstotna za moške in 83-odstotna za ženske. Klinična merila za diagnozo, ki jih je sprejela skupina *International Gastric Cancer Linkage Consortium*, so:

- dva primera ali več primerov bolezni med sorodniki prvega ali drugega reda, od katerih je vsaj eden zbolel mlajši od 50 let, ali
- trije primeri ali več primerov bolezni med sorodniki prvega ali drugega reda ne glede na starost.

Družinski člani s to dedno boleznijo, ki je avtosomsko dominantno dedna, imajo tudi večjo verjetnost, da zbolijo z lobularnim žleznim rakom dojke in pečatnoceličnim žleznim rakom debelega črevesa. Danes ljudem iz tega kroga svetujejo po 20. letu starosti endoskopske kontrolne preglede želodca na vsakih 6 mesecev in preventivno odstranitev želodca po 30. letu starosti (34–36).

Polimorfizem vnetnih citokinov in receptorjev prirojene imunosti

Genetski polimorfizem vnetnih citokinov vpliva na jakost imunskega odziva ob vnetju in na klinični izid okužbe. El-Omar je prvi dokazal, da imajo bolniki z IL-1B-31C ali -511T in IL-1RN 2/2 večjo verjetnost za nastanek hujšega vnetja korpusa želodca ob okužbi s *H. pylori* in posledično nastanek atrofičnega gastritisa in aklorhidrije. Podobno velja tudi za polimorfizem TNF-A-308 G>A in IL-10 ATA. Če ima bolnik istočasno genetske zapise za tri od prej omenjenih polimorfizmov, ima 26,3-krat večje razmerje obetov za nastanek raka želodca (37). Če se polimorfizmu citokinov pridruži tudi okužba z bolj citopatogenim sevom bakterije, se razmerje obetov za razvoj raka želodca še dodatno zveča. Machado in sod. so dokazali, da je razmerje obetov za nastanek raka želodca lahko celo 87-krat večje v primeru polimorfizma IL-1B-511T in okužbe z *H. pylori* vacA s1 (38).

Toll-like-receptorji (TLR) so receptorji na površini celic in so del prirojene imunosti. Zagotavljajo prepoznavanje tujih antigenov in ob tem sprožijo ustrezen imunski odgovor. Dokazana je povezava polimorfizma TLR 4

+896A>G z nastankom raka želodca pri bolnikih, okuženih s *H. pylori* (39). Takšen genetski zapis lahko ob okužbi s *H. pylori* sproži močan vnetni odziv, ki privede do atrofičnega gastritisa korpusa.

Tudi če *H. pylori* v takšnem okolju ne more več preživeti, lahko druge bakterije, ki se naselijo v takšnem želodcu, naprej izzivajo čezmerni imunski odziv. Tako se vzdržuje oksidativni stres, s pa tem se nadaljuje proces karcinogeneze tudi brez okužbe s *H. pylori*.

EPSTEIN BARROV VIRUS

Okužba z Epstein-Barrovim virusom je povezana s 5–15 % primerov raka na želodcu, predvsem pri moških. Rak je lociran na kardiji, večinoma je difuzne oblike in jo spremlja močnejša limfocitna infiltracija; bolnik ima nekoliko boljše pooperacijsko prognozo. O vzročnosti povezave ni tako trdnih dokazov kot za *H. pylori*. Ob okužbi z virusom Epstein Barr nastane metilacija posameznih promotorjev z rakom povezanih genov, kar prepreči njihov prepis (40, 41).

RAZISKAVE KARCINOGENEZE NA ŽIVALIH

V kaskadi karcinogeneze (razpredelnica 2) nas je vedno zanimalo, kje je točka brez povratka. To je stopnja v razvoju vnetja, pri kateri tudi ob odstranitvi povzročitelja vnetja *H. pylori* ni več mogoče preprečiti nastanek raka želodca. Delni odgovor smo dobili v študiji okužbe na živalih. Okužba miši C57BL/6 s *Helicobacter felis* povzroči podobne vnetne spremembe sluznice želodca, vključno s SPEM, kot pri okužbi ljudi. Pri tej živali pa ne nastane intestinalna metaplazija, ampak po 15 mesecih nastane kar rak želodca, ki je smrten pri vseh okuženih miškah. V imunskem odzivu prevladuje odziv Th1, podobno kot pri ljudeh (42). Če okužbo pozdravimo v zgodnji fazi, ne želodčni rak ne nastane (43). Ugotovljeno je, da so parietalne celice ključne za komunikacijo med celicami, vplivajo na proces diferenciacije matičnih celic in na njihovo migracijo. Izgubi parietalnih celic sledi nastanek metaplazije in displazije (44). Odstranitev okužbe zmanjša proliferacijo, ki pa se ne vrne na normalno stopnjo (43).

INTERVENCIJSKE RAZISKAVE

Odstranitev okužbe s *H. pylori* povzroči izginotje nevtrofilne vnetne infiltracije in postopno regresijo mononuklearne cellČNE vnetne infiltracije (45). Glede reverzibilnosti atrofije in intestinalne metaplazije pa so podatki različni.

Po mnenju večine je atrofija reverzibilna, intestinalna metaplazija pa ne (razpredelnica 1) (45–53).

Razpredelnica 1. Vpliv eradikacije Helicobacter pylori na preneoplastične spremembe želodčne sluznice

<i>Referenca</i>	<i>Št. bolnikov</i>	<i>Čas spremljanja</i>	<i>Atrofija</i>	<i>Intestinalna metaplazija</i>
Tepeš (1999)	63	2–4	regresija	ni sprememb
Sung (2000)	587	5	prepreči napredovanje	prepreči napredovanje
Rocco (2002)	54	8	izboljšanje	izboljšanje
Ito (2002)	22	5	izboljšanje nekateri	izboljšanje nekateri
Zhou (2003)	552	5	ni izboljšanja	izboljšanje v antrumu, ne v korpusu
Lu (2005)	179	3	izboljšanje	napredovanje (n.s.)
Salih (2005)	21	1	izboljšanje (n.s.)*	izboljšanje (n.s.)
Mera (2005)	795	12	izboljšanje	izboljšanje
Arkkila (2006)	92	1	izboljšanje v antrumu, izboljšanje v korpusu (n.s.)	ni ocenjeno

n.s. – ni signifikantno ($p > 0,05$)

V raziskavah preneoplastičnih sprememb želodčne sluznice, ki so trajale do 12 let, ugotavljajo, da pri bolnikih, ki so bili ozdravljeni okužbe s *H. pylori*, v večini primerov nastane regresija atrofija in intestinalna metaplazija, pri približno tretjini bolnikov pa preneoplastične spremembe kljub eradikaciji napredujejo (49, 52, 54, 55).

Uemura je v triletni prospektivni neprimerjalni raziskavi ugotovil, da po endoskopski resekciji zgodnjega raka želodca in eradikaciji okužbe s *H. pylori* nihče izmed uspešno ozdravljenih ni znova zbolel za rakom želodca (0/65); znova pa je zbolelo 6 bolnikov (6/ 67), ki niso bili ozdravljeni okužbe

(56). Isti avtor je v svoji 4,8–8,5-letni prospektivni neprimerjalni raziskavi ugotovil, da nihče izmed 235 bolnikov, ki so bili ozdravljeni *H. pylori* okužbe, ni zbolel za rakom želodca, za razliko od 36 bolnikov izmed 993 nezdravljenih bolnikov (12).

Samo ena raziskava doslej je bila zasnovana tako, da bi ugotavljala razlike v pojavljanju želodčnega raka v odvisnosti od ozdravitve okužbe (57). Wong je v raziskavo vključil 1630 *H. pylori*-pozitivnih bolnikov in jih razdelil v dve skupini. Bolniki v prvi skupini so bili zdravljeni s klasično trotirno eradikacijsko terapijo, bolniki v drugi skupini pa s placebom. Po 7,5 letih je 7/817 (0,9 %) bolnikov iz skupine aktivnega zdravljenja in 11/813 (1,3 %) bolnikov iz skupine na placebo zbolelo za rakom želodca ($p = 0,33$). Ko je pogledal, kakšna je bila usoda bolnikov, ki na začetku raziskave niso imeli prekanceroznih sprememb, je ugotovil, da se rak želodca ni pojavil pri nikomer od tistih, ki so jim okužbo pozdravili, pa kar pri 6 v skupini s placebom ($p = 0,02$).

Fukase in sod. (58) so naključno razporedili 544 bolnikov po endoskopski mukozektomiji zaradi začetnega raka želodca v skupino, ki so ji ozdravili okužbo s *H. pylori*, in v kontrolno skupino, v kateri so bili vsi bolniki *H. pylori*-pozitivni. V prvi skupini so ob rednih endoskopskih kontrolnih pregledih odkrili 9 ponovnih žleznih rakov, v kontrolni skupini pa 24 ($p < 0,001$). Raziskavo so iz etičnih razlogov prekinili po 3 letih. Zaradi rezultatov te raziskave je Japonsko združenje za raziskavo *H. pylori* spremenilo doktrinarna priporočila. Po novih priporočilih je treba odstraniti okužbo vsem bolnikom s *H. pylori* (59).

De Vries (60) je s pomočjo dobre državne računalniške baze patohistoloških izvidov na Nizozemskem ugotovila, da je letna možnost za nastanek raka želodca 0,1 % za bolnike z atrofičnim gastritisom, 0,25 % za bolnike z intestinalno metaplazijo, 0,6 % za bolnike z blago do zmerno displazijo, in 6 % za bolnike s hujšo stopnjo displazije. Nevarnostna dejavnika za nastanek raka sta tudi višja starost in moški spol. Avtorji ugotavljajo, da je možnost nastanka želodčnega raka želodca enaka ali večja kot pri bolnikih po odstranitvi polipov črevesja, bolnikih z Barrettovim požiralnikom ali s kronično vnetno črevesno boleznijo. Zato menijo, da je pri vseh bolnikih s premalig-nimi spremembami potrebna eradikacija okužbe s *H. pylori*. Pri bolnikih z displazijo so potrebni še pogosti gastroscopski in histološki kontrolni pregledi, pri bolnikih z atrofijo in intestinalno metaplazijo pa endoskopski in histološki kontrolni pregledi vsakih nekaj let.

PRIMARNI ŽELODČNI LIMFOM

Primarni želodčni limfom obsega približno 3 % vseh rakov želodca in 10 % vseh limfomov. Želodec je najpogostejša ektranodalna lokacija limfomov.

Najpogostejša histološka oblika je B-celični ne-Hodgkinov limfom. Polovica limfomov želodca so malo maligni B-celični limfomi marginalne cone tipa MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), druga polovica pa so difuzni visokocelični B-limfomi, ki nastanejo iz prve skupine ali *de novo*.

Želodčni limfom MALT je posledica okužbe s *H. pylori* (63). Pri bolnikih, kjer je bolezen zamejena na steno želodca (približno 10 %) in nimajo sprememb na bezgavkah, je ozdravitev v 75 % mogoča le z uspešno eradikacijo *H. pylori* z enotedenskim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke in dvema antibiotikoma (klaritromicin, efloran ali amoksicilin). Po ozdravitvi je potrebno endoskopsko sledenje. Takšno zdravljenje je neuspešno pri bolnikih s translokacijo T(11:8). Pri njih je potrebna operacija ali obsevanje (65).

ZAKLJUČEK

Ker sodi Slovenija med države s srednjo do hudo ogroženostjo z žleznim želodčnim rakom, menim, da bi bilo treba razmisliti o presejanju prebivalstva za določitev okuženosti s *H. pylori* že pri 30 letih starosti in ozdravit okužbo pri vseh pozitivnih. S tem ne bi preprečili le možnosti nastanka razjede želodca in dvanajstnika, ampak tudi nastanek žleznega raka želodca vsaj pri dveh tretjinah bolnikov (61). Bolnikom, ki jim pri endoskopiji odkrijemo *H. pylori*-pozitivni gastritis z intestinalno metaplazijo, pa moramo ob odstranitvi okužbe s *H. pylori* zagotoviti redne endoskopske in histološke kontrolne preglede (62).

LITERATURA

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-40.
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 2005. Onkološki inštitut, Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2008.
4. Correa P, Haenszel W, Cuello C. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
5. 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.
6. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007; 22; 445 (7130): 915-82.
7. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl 2): 33-9.

8. Blaser MJ. The versatility of *Helicobacter pylori* in the adaptation to the human stomach. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 307-14.
9. Bardhan PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clinic Infect Dis* 1997; 25: 915-18.
10. Gubina M, Tepeš B, Vidmar G, Logar J, Wraber B, Poljanec J, Bricelj I, et al. Prevalenca okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 169-73.
11. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. *BMJ* 1994; 308 (6931): 750-3.
12. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission. A family affair? *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 407-17.
13. Tepeš B. Proučevanje sprememb pri ulkusnih bolnikih po eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori*. Doktorska disertacija 1997; 1-146.
14. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Family Helicobacteraceae. In: Brennen DJ, Krieg NR, Staley JT, editors. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. Vol 2. 2nd ed. New York: Springer 2005: 1168-94.
15. El Omar EM, Oien K, El Nojumi A. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997; 113: 15-24.
16. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55: 1545-52.
17. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita N, Tsukamoto T, et al. *Helicobacter pylori* infection negative gastric cancer in Japanese hospital patients: Incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci* 2007; 98: 790-4.
18. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. The association between *Helicobacter pylori* and early gastric cancer: A metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1789-98.
19. 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.
20. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
21. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (1): 89-104.
22. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-6.
23. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-5.
24. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 1328-34.
25. Christie PJ, Atmakuri K, Krishnamoorthy V. Biogenesis, architecture, and function of bacterial type IV secretion systems. *Annu Rev Microbiol* 2005; 59: 451-85.
26. Agent RH, Kidd M, Owen RJ: Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2004; 127: 514-23.

27. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* cagA antigen after cag-driven host cell translocation. Proc Natl acad Sci USA 2000; 97: 1263-8.
28. Churin Y, Al-Ghoul L, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. *Helicobacter pylori* cagA protein targets the c-Met receptor and enhances mitogenic response. J Cell Biology 2003; 161: 249-55.
29. Faller G, Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia. Virchows Arch. 2005; 446: 1-9.
30. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer Res 1992; 52: 6735-40.
31. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M. Association of spasmodic polypeptide expressing metaplasia (SPEM) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. Dig Dis Sci 2002; 47: 573-8.
32. Rugge M, Correa P, Dixon MF. Gastric dysplasia: The Padova international classification. Am J Pathol 2000; 24: 167-76.
33. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of pre-malignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007; 12: 1-15.
34. 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.
35. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management. J Med Genet. 1999; 36: 873-80.
36. Norton JA, Ham CM, Dam JV, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, 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.
37. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology 2003; 124: 1193-201.
38. Figueireido C, Machado JC, Pharoah PP, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, 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.
39. 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.
40. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Mol Pathol 2000; 5: 255-61.
41. Sudo M, Chong JM, Sakuma K, Ushiku T, Uozaki H, Nagai H, et al. Promoter hypermethylation of E-cadherin and its abnormal expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Int J Cancer 2004; 109: 194-9.
42. Mohammadi M, Redline R, Nedrud J. Role of the host in pathogenesis of Helicobacter-associated gastritis: *H. felis* infection of inbred and congenic mouse strains. Infect Immun 1996; 64: 238-45.
43. Cai X, Carlson J, Stoicov C, Li H. Helicobacter felis eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. Gastroenterology 2005; 128: 1937-52.
44. Li Q, Kasam SM, Gordon JL. Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice. J Biol Chem 1996; 271: 3671-6.

45. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol* 1999; 188: 24-9.
46. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: A prospective randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
47. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002; 48: 175-8.
48. Ito M, Haruma K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1449-56.
49. Zhou L, Sung JJ, Lin S. A five year follow-up study on the pathologic changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Chin Med J* 2003; 116: 11-4.
50. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6518-20.
51. Salih BA, Abasiyanik MF, Saribasak H, Hutten O, Sander E. A follow-up study on the effect of *Helicobacter pylori* eradication on the severity of gastric histology. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1517-22.
52. Mera R, Fontham ET, Bravo LE. Long term follow-up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536-40.
53. Arkkila PE, Seppala K, Farkkila Ma, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: One year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 782-90.
54. Correa P, Fontham ET, Bravo JC. Chemoprevention of gastric dysplasia: Randomized trial of antioxidant supplements and anti *Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-8.
55. You WC, Brown LM, Zhang L. Randomized double blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974-83.
56. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. 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.
57. Wong BC, Lam SK, Wong WM. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in high risk region of China: A randomized control trial. *JAMA* 2004; 291: 187-94.
58. Fukase K, Kato M, Kokuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-labeled, randomised control trial. *Lancet* 2008; 372: 350-2.
59. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 79-87.
60. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-52.
61. Tepeš B. Ali je mogoče preprečiti nstanek raka želodca. *Gastroenterolog* 2008; 12 (Supl 2): 34-43.
62. Tepeš B, Kavalari R. Rak želodca, možnosti preprečevanja in predlogi za endoskopsko in histološko spremljanje premalignih sprememb v želodcu. Poslano v Zdrav Vestn.

63. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falson MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338 (8776): 1175-6.
64. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med 1998; 338: 804-10.
65. Lin H, We H, Ruscon-Fourmestraux A, De Jong D. T(11:18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. Gastroenterology 2002; 122: 1286-94.