

# Premaligna stanja u gornjem gastrointestinalnom traktu i njihova uloga u ranom otkrivanju karcinoma jednjaka i želuca

---

Vrkić, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:153535>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petar Vrkić**

**Premaligna stanja u gornjem  
gastrointestinalnom traktu i njihova uloga  
u ranom otkrivanju karcinoma jednjaka i  
želuca**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Nevena Baršića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

IARC	-	Međunarodna agencija za istraživanje raka ( <i>engl. The International Agency for Research on Cancer</i> )
ESGE	-	Europsko društvo za gastrointestinalnu endoskopiju ( <i>engl. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> )
BSG	-	Britansko društvo za gastroenterologiju ( <i>engl. The British Society of Gastroenterology</i> )
BMI	-	indeks tjelesne težine
GERB	-	Gastroezofagealna refluksna bolest
WLE	-	endoskopija bijelog svjetla ( <i>engl. White Light Endoscopy</i> )
HD-WLE	-	endoskopija bijelog svjetla visoke razlučivosti ( <i>engl. High definition White Light Endoscopy</i> )
NBI	-	uskopojasni slikovni prikaz ( <i>engl. Narrow Band Imaging</i> )
BLI	-	prikaz plavim svjetlom ( <i>engl. Blue Light Imaging</i> )
RFA	-	radiofrekventna ablacija
EGGIM	-	endoskopsko stupnjevanje intestinalne metaplazije želuca ( <i>engl. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia</i> )
OLGA	-	operativni sustav za procjenu gastritisa ( <i>engl. Operative Link on Gastritis Assessment</i> )
OLGIM	-	operativni sustav za procjenu intestinalne metaplazije želuca ( <i>engl. Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia</i> )

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. Karcinom želuca – epidemiološki i klinički značaj .....	1
1.1 Epidemiologija karcinoma želuca.....	1
1.2. Klinička prezentacija.....	2
2. Uvod u premaligna stanja želuca.....	3
2.1. Definicija i karcinogeneza .....	3
2.2. Značaj infekcije bakterijom <i>Helicobacter pylori</i> u karcinogenezi .....	4
2.2.1. Učinak eradikacije <i>H. pylori</i> na rizik nastanka karcinoma kod već postojećih premalignih lezija .....	5
2.2.2. Učinak eradikacije <i>H. pylori</i> na rizik nastanka karcinoma nakon endoskopske resekcije.....	6
2.3. Premaligna stanja želuca i rizik za nastanak karcinoma .....	6
2.3.1. Proširenost premalignih lezija i rizik za nastanak karcinom.....	7
2.3.2. OLGA i OLGIM klasifikacija i rizik nastanka karcinoma .....	8
2.3.3. Uloga genetike, obiteljske anamneze i spola u riziku nastanka karcinoma.....	8
2.3.4. Nepotpuni podtip intestinalne metaplazije i rizik nastanka karcinoma .....	9
2.3.5. Autoimuni gastritis kao rizični čimbenik za razvoj karcinoma želuca.....	10
2.3.6. Pušenje i alkohol kao rizični čimbenici .....	11
2.4. Usporedba endoskopskih metoda u dijagnozi premalignih lezija .....	12
2.4.1. Endoskopija bijelog svijetla.....	12
2.4.2. Endoskopija bijelog svijetla visoke razlučivosti .....	12
2.4.3. Kromoendoskopija.....	12
2.4.4. Virtualna kromoendoskopija .....	13
2.5. Endoskopija i/ili biopsija.....	14
2.5.1. Može li endoskopija zamijeniti biopsiju? .....	14
2.5.2. Biopsija .....	15
2.5.3. Koliko bioptičkih uzoraka uzeti? .....	15
2.6. Neinvazivne metode dijagnostike.....	16
2.6.1. Uporaba pepsinogena u dijagnostici premalignih stanja .....	16
2.6.2. Uporaba gastrina-17, grelina i drugih u dijagnostici premalignih stanja.....	16
2.7. Liječenje i praćenje .....	17
2.7.1. Liječenje i praćenje displazije .....	19
2.7.2. Praćenje atrofije sluznice i intestinalne metaplazije .....	19

2.7.2.1. Praćenje premalignih promjena u sklopu autoimunog gastritisa .....	20
2.7.3. Eradikacija bakterije <i>Helicobacter pylori</i> .....	20
2.8. Isplativost praćenja i ranog otkrivanja .....	21
2.8.1. Isplativost praćenja .....	21
2.8.2. Isplativost ranog otkrivanja .....	21
3. Karcinom jednjaka – uvod i epidemiologija .....	23
3.1. Planocelularni karcinom jednjaka .....	24
3.1.1. Rizični faktori za planocelularni karcinom jednjaka .....	24
3.1.2. Rano otkrivanje planocelularnog karcinoma .....	25
4. Premaligna stanja jednjaka .....	26
4.1. Uvod i definicija .....	26
4.2. Epidemiologija .....	28
4.3. Etiologija, dokazi i progresija .....	29
4.3.1. Rizični čimbenici za razvoj Barrettov jednjak .....	29
4.3.2. Barrettov jednjak i rizik za razvoj karcinoma .....	30
4.3.3. Rizični čimbenici za progresiju .....	30
4.3.3.1. Intestinalna metaplazija, duljina segmenta i displazija .....	30
4.3.3.2. Ostali rizični čimbenici za progresiju .....	31
4.4. Endoskopija .....	32
4.4.1. Nove metode u endoskopskoj dijagnostici .....	32
4.5. Biopsija .....	33
4.5.1. Nove metode u sklopu histološke dijagnostike .....	33
4.6. Praćenje bolesnika bez displazije .....	34
4.7. Praćenje bolesnika s displazijom .....	35
4.7.1. Neodređena displazija .....	35
4.7.2. Displazija niskog stupnja .....	35
4.7.3. Displazija visokog stupnja .....	36
4.8. Ablacija ostatnog Barrettovog jednjaka i praćenje nakon terapije .....	37
4.9. Kemoprevencija i antirefluksna terapija .....	37
4.10. Rano otkrivanje i isplativost probira .....	38
5. ZAKLJUČAK .....	39
6. Zahvale .....	40
7. Literatura .....	41
8. Životopis .....	55

## SAŽETAK

### PREMALIGNA STANJA U GORNJEM GASTROINTESTINALNOM TRAKTU I NJIHOVA ULOGA U RANOM OTKRIVANJU KARCINOMA JEDNJAKA I ŽELUCA

Petar Vrkić

Karcinomi želuca i jednjaka u cijelom svijetu spadaju među vodeće uzročnike smrti, pa tako i u Hrvatskoj. Budući da su klinički simptomi oba karcinoma slabo izraženi, u trenutku otkrivanja bolest je najčešće već metastazirala ili se barem lokalno ili regionalno proširila. Zbog toga je preživljenje za oba karcinoma vrlo loše diljem svijeta. Karcinom želuca zauzima peto mjesto po incidenciji i četvrto po mortalitetu u skupini malignih bolesti. Godišnje se otkrije preko milijun novih slučajeva, a zabilježi se preko sedamsto tisuća smrti. Adenokarcinom želuca je najčešći histološki tip. Karcinom jednjaka je osmi najčešći karcinom na svijetu s preko petsto tisuća novih slučajeva i preko petsto tisuća smrti godišnje. Planocelularni karcinom jednjaka je globalno najzastupljeniji, ali u zadnjim desetljećima adenokarcinom zauzima prvo mjesto u zemljama Zapada. I adenokarcinom želuca i adenokarcinom jednjaka nastaju progresijom iz premalignih stanja koja su ograničena na sluznicu i koja se mogu iskoristiti za pravodobno prepoznavanje i liječenje malignih lezija čime bi se značajno poboljšalo preživljenje. Premaligna stanja želuca su kronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija i displazija. Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* se smatra glavnim uzrokom koji pokreće kaskadu premalignih promjena koje u konačnici dovode do razvoja karcinoma. Barrettov jednjak je jedina poznata premaligna lezija jednjaka. Karakteriziran je metaplazijom višeslojnog pločastog epitela jednjaka u cilindrični do koje dolazi uslijed gastroezofagealne refluksne bolesti. Preko intestinalne metaplazije i displazije, Barrettov jednjak dovodi do razvoja adenokarcinoma. Praćenje bolesnika s premaligim stanjima želuca i jednjaka se temelji na endoskopskom pregledu sa ili bez biopsija, a period praćenja se određuje na temelju stupnja izraženosti premaligne lezije. Endoskopska resekcija je metoda izbora za liječenje premalignih lezija s obzirom na to da su promjene ograničene na sluznicu. U državama Zapada ne postoji organizirani probir kojim bi se otkrila premaligna stanja jednjaka i želuca s obzirom na lošu isplativost uslijed nedovoljnog poznavanja rizičnih čimbenika koji bi odredili populaciju koja je pod najznačajnijim rizikom.

ključne riječi: Barrettov jednjak, intestinalna metaplazija želuca, rano otkrivanje

**SUMMARY**  
**PREMALIGNANT CONDITIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT**  
**AND THEIR ROLE IN THE EARLY DETECTION OF OESOPHAGEAL AND**  
**GASTRIC CANCER**

Petar Vrkić

Carcinomas of the stomach and oesophagus are among the leading causes of death worldwide. Given that the clinical symptoms of both carcinomas are weakly expressed, at the time of detection the disease has most often already metastasized or at least spread locally or regionally leading to poor survival worldwide. Stomach carcinoma ranks fifth in terms of incidence and fourth in terms of mortality in the group of malignant diseases. Over a million new cases are discovered annually, and over seven hundred thousand deaths are recorded. Gastric adenocarcinoma is the most common histological type. Oesophageal carcinoma is the eighth most common carcinoma in the world with over five hundred thousand new cases and over five hundred thousand deaths annually. Squamous cell carcinoma is the most prevalent type globally, but in recent decades adenocarcinoma has taken the first place in the West. Both adenocarcinomas develop from premalignant conditions limited to the mucosa and could be used for timely recognition and treatment of malignant lesions. Premalignant conditions of the stomach are chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Helicobacter pylori* infection is considered the main cause that initiates a cascade of premalignant changes that ultimately lead to the development of carcinoma. Barrett's oesophagus is the only known premalignant lesion of the oesophagus. It is characterized by metaplasia of the multi-layered squamous epithelium of the oesophagus into a cylindrical one, which occurs due to gastrooesophageal reflux disease. Through intestinal metaplasia and dysplasia, Barrett's oesophagus leads to the development of adenocarcinoma. Management of patients is based on endoscopic examination with random biopsies, and the follow-up period is determined based on the stage of the lesion. Endoscopic resection is the method of choice given that the changes are limited to the mucosa. There is no organized screening in the West given the poor cost-effectiveness due to insufficient knowledge of the risk factors that would determine the population that is most at risk.

key words: Barrett's oesophagus, gastric intestinal metaplasia, early detection



# 1. Karcinom želuca – epidemiološki i klinički značaj

## 1.1 Epidemiologija karcinoma želuca

Globalno gledajući, karcinom želuca je među vodećim svjetskim zdravstvenim problemima, zauzimajući peto mjesto po incidenciji i četvrto po mortalitetu u skupini malignih bolesti. Prema statistikama iz 2020. godine, karcinom želuca bio je odgovoran za preko milijun novih slučajeva i otprilike 769 tisuća smrti, što odgovara jednoj u trinaest slučajeva smrti u svijetu. Stope incidencije bile su najviše u istočnoj Aziji, međutim, istočna i južna Europa slijede je na drugom i petom mjestu. Incidencija među muškarcima je dvostruko veća u odnosu na žene (1).

Prema statistikama iz 2019. godine, u Hrvatskoj se karcinom želuca nalazi na sedmom mjestu prema incidenciji kod muškaraca s 520 novooboljelih na 100 000, a na desetom kod žena s 357 novooboljele na 100 000. Smrtnost je vrlo visoka te mortalitet iznosi 412 na 100 000 kod muškaraca i 285 na 100 000 kod žena (2).

Kronična upala želuca uzrokovana infekcijom bakterijom *Helicobacter pylori* smatra se glavnim uzrokom karcinoma želuca, kojem se može pripisati gotovo 90% svih slučajeva karcinoma (3). Prevalencija infekcije bakterijom *H. pylori* u Hrvatskoj, kao i u svijetu, je iznad 50%. Prevalencija varira po regijama i državama tako da se može naći u rasponu od 20% do preko 80%, a uzimajući u obzir geografsku varijaciju u prevalenciji infekcije može se primijetiti korelacija s varijacijom incidencije samog karcinoma želuca (1,4). Iako je prevalencija infekcije bakterijom *H. pylori* vrlo visoka, manje od 5% svih zaraženih će razviti karcinom, a razlogom se smatraju različitosti u genetici samog uzročnika, domaćina i razni okolišni čimbenici (5). Sukladno tome, bakterija *H. pylori* je uvrštena 1994. godine u klasu 1 karcinogena prema IARC-u Svjetske zdravstvene organizacije (6). Ostali rizični čimbenici uključuju konzumaciju alkohola, pušenje, i prehrana hranom konzerviranom solju (1).

## **1.2. Klinička prezentacija**

Iako postoje mogućnosti ranog otkrivanja i pravodobnog liječenja, većina pacijenata se dijagnosticira nakon pojave simptoma, kada je bolest uznapredovala, a prognoza vrlo loša (7). U trenutku prezentacije otprilike polovica bolesnika ima bolest koja je već proširena, a samo polovica onih koji još imaju lokalno ograničen tumor podliježu potencijalno kurativnom zahvatu. Kirurški kurativni karcinomi želuca su većinom asimptomatski i rijetko se otkrivaju na Zapadu, gdje u pravilu nema programa probira (8).

## 2. Uvod u premaligna stanja želuca

Premaligna stanja želuca su kronični atrofični gastritis, intestinalna metaplazija i displazija želuca (9). Cilj ovog rada je prikazati mogućnosti ranog otkrivanja navedenih promjena i njihovu moguću ulogu u pravodobnom liječenju, a time i poboljšanju ishoda karcinoma želuca.

### 2.1. Definicija i karcinogeneza

Intestinalni tip adenokarcinoma želuca predstavlja završni ishod slijeda premalignih promjena poznatog pod nazivom *Correa kaskada* (9). Prema radu autora Correa, niz promjena je otkriven kao prekursori intestinalnom tipu karcinoma želuca, a sve promjene predstavljaju kontinuirani slijed razvoja karcinoma iz uredne želučane sluznice. Kaskada započinje upalom tkiva zbog određenih noxi, nastaje površinski gastritis koji s vremenom prelazi u atrofični kronični gastritis koji je karakteriziran gubitkom specijaliziranih stanica u želučanim žlijezdama. Daljnjom progresijom atrofičnog gastritisa dolazi do razvoja intestinalne metaplazije, gdje uz kroničnu upalu želučanog tkiva i gubitka žljezdanih stanica dolazi i do stanjenja mukoze i metaplazije epitelnih stanica. Intestinalna metaplazija se histološki klasificira u potpunu ili nepotpunu. Kronični atrofični gastritis i intestinalna metaplazija se smatraju premalignim stanjima koja nezavisno predstavljaju rizik za razvoj karcinoma i koja čine milje u kojem nastaju displazija i invazivni karcinom.

Intestinalna metaplazija, s vremenom i pod utjecajem različitih čimbenika, prelazi u displaziju. Želučana displazija jest završni korak u kaskadi razvoja karcinoma želuca. Definira se histološki kao neoplastični epitel, s varijabilnom staničnom i strukturnom atipijom, bez invazije bazalne membrane, i kao takva predstavlja direktnu prekanceroznu leziju (10,11).

Prema zadnjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), displazija ili intraepitelna neoplazma se dijeli na (12):

- *Displaziju niskog stupnja (engl. low grade dysplasia/intraepithelial neoplasia)* (LGD) koju karakterizira minimalno poremećena arhitektura s blagom do umjerenom atipijom stanica.

- *Displaziju visokog stupnja (engl. high grade dysplasia/intraepithelial neoplasia)* (HGD) koju karakterizira izražena atipija stanica, prisutnost brojnih mitozata i izraženiji poremećaj arhitekture stanica.

Prema zadnjoj klasifikaciji, reviziji Sydney klasifikacije, ostavlja se podjela gastritisa na akutni, kronični i specijalne vrste gastritisa. Međutim, kronični gastritis, koji je značajan u putu razvoja malignih lezija, sada se klasificira u atrofični i neatrofični. Atrofični kronični gastritis se dalje dijeli u dva podtipa s različitim etiološkim uzročnikom i različitom makroskopskom prezentacijom: autoimuni ili difuzni korporalni gastritis i multifokalni uzrokovan bakterijom *H. pylori*. U opisu samog atrofičnog kroničnog gastritisa treba se uzeti u obzir i definirati topografski obrazac, odnosno radi li se o antralno ili korporalno predominantnom gastritisu (13).

## **2.2. Značaj infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* u karcinogenezi**

Razvoj intestinalnog tipa karcinoma želuca započinje infekcijom *Helicobacter pylori* preko gastritisa koji s vremenom dovodi do razvoja premalignih lezija želuca (14), a prema zadnjim istraživanjima, koje su proveli Plummer i sur., preko 89.0% slučajeva karcinoma želuca se može pripisati infekciji *H. pylori* (3). Uemura i sur. zaključili su u svom prospektivnom istraživanju u trajanju do deset godina da nije bilo razvoja karcinoma želuca u osoba koje su bile negativne na *H. pylori*, za razliku od onih koji su bili pozitivni (15).

Wong i sur. u svom istraživanju otkrili su da se incidencija razvoja karcinoma želuca nije mijenjala među sudionicima pozitivnim na *H. pylori* koji su primali eradikacijsku terapiju u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Međutim, u skupini bolesnika nositelja *H. pylori* bez postojećih premalignih lezija eradikacija *H. pylori* je značajno smanjila progresiju i razvoj karcinoma želuca (16).

Iz navedenog, može se zaključiti da je infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* najznačajniji pokretač kaskade razvoja intestinalnog karcinoma želuca (10). Unatoč tome, ne smije se zaključiti da je infekcija *H. pylori* nužan uzročnik karcinoma želuca (3).

### **2.2.1. Učinak eradikacije *H. pylori* na rizik nastanka karcinoma kod već postojećih premalignih lezija**

Tri meta-analize su provedene da bi se odredilo postoji li značajan učinak eradikacije *H. pylori* na rizik nastanka karcinoma želuca među populacijom s različitim stadijima premalignih lezija.

Zaključak prve meta-analize, koju su proveli Kong i sur., je bio da eradikacija infekcije značajno korelira s regresijom atrofičnog gastritisa u cijelom želucu, a intestinalne metaplazije samo u antrumu, ali ne i u korpusu gdje nije imala značajan učinak (17).

Slično tome, Chen i sur. i Rokkas i sur. u svojim meta-analizama također potvrđuju značajno smanjenje rizika nakon eradikacije *H. pylori* kod bolesnika s atrofičnim i naročito s neatrofičnim gastritisom (ukupni RR 0.64, 95% CI 0.48 – 0.85). Međutim, u slučajevima uznapredovalih lezija kod bolesnika s intestinalnom metaplazijom i displazijom eradikacija nije polučila značajno smanjenje rizika (ukupni RR 0.88, 95% CI 0.59 – 1.31) (18,19).

Ipak, u istraživanjima s dužim periodom praćenja, ali gdje nisu određivali promjenu rizika već samo uspoređivali histološki stadij, pokazalo se da eradikacija *H. pylori* ima značajan učinak na regresiju intestinalne metaplazije, i u antrumu i u korpusu (20–23).

Stoga postoji mogućnost da je za regresiju intestinalne metaplazije, vremenski uznapredovale lezije u odnosu na atrofični gastritis, potrebno, također, dulje razdoblje. Zbog toga bi se utjecaj na smanjenje rizika za nastanak karcinoma mogao tek primijetiti nakon duljeg perioda. Zaključak je da istraživanja sa sigurnošću potvrđuju smanjenje rizika u slučajevima i kroničnog atrofičnog i neatrofičnog gastritisa, i da iako nepotvrđen, postoji potencijalan učinak i u uznapredovalim stadijima. S obzirom na to da nema utvrđenih kontraindikacija eradikacije, preporuka je svim bolesnicima s premalignim lezijama savjetovati liječenje infekcije *H. pylori*.

### **2.2.2. Učinak eradikacije *H. pylori* na rizik nastanka karcinoma nakon endoskopske resekcije**

Postoje oprečna izvješća o učinku eradikacije *H. pylori* za nastanak metakronih karcinoma želuca nakon provedene endoskopske resekcije površinskih lezija.

Dva istraživanja, jedno retrospektivno i jedno prospektivno, uspoređujući skupine kojima je učinjena eradikacija naspram skupina kojima nije, nisu dokazala statistički značajnu povezanost eradikacije *H. pylori* sa smanjenjem rizika od nastanka metakronog karcinoma (24,25).

Suprotno tome, autori dvije različite meta-analize temeljene na istim istraživanjima, Bang i sur. i Jong i sur., zaključili su da eradikacija značajno smanjuje rizik metakronog karcinoma s omjerom rizika 0.467 (95% CI 0.362 – 0.602;  $P < 0.001$ ) (26,27). Konačno, rezultati dvostruko slijepog istraživanja koje su proveli Choi i sur. također pokazuju dvostruko smanjenje rizika za nastanak nove lezije (HR 0.5, 95% CI 0.26 – 0.94) (28).

### **2.3. Premaligna stanja želuca i rizik za nastanak karcinoma**

Iako su uloga infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* i *Correa kaskada* bili pretpostavljeni i potvrđeni još u prošlom stoljeću, tek početkom ovog stoljeća su istraživanja kvantificirala rizik pojedinih lezija za razvoj karcinoma, naročito u zapadnom svijetu (29–31).

Jedno od prvih takvih istraživanja je veliko retrospektivno kohortno istraživanje u Nizozemskoj koje su proveli de Vries i sur. gdje su na uzorku preko 100 000 bolesnika s dijagnozom jedne ili više premalignih lezija (atrofičnog gastritisa, intestinalne metaplazije, blage do umjerene displazije i teške displazije) ustanovili godišnju incidenciju karcinoma želuca za svaku od premalignih lezija: 0.1% za atrofični gastritis, 0.25% za intestinalnu metaplaziju, 0.6% za blagu do umjerenu displaziju i 6% za tešku displaziju (29).

U retrospektivnoj studiji u Švedskoj s preko 400 tisuća sudionika Song i sur. utvrdili su godišnju incidenciju karcinoma želuca među bolesnicima kojima je rađena gastrokopija u razdoblju od 1979. do 2011. godine. Bolesnici s urednim nalazom sluznice imali su godišnju incidenciju 0.02%, s manjim promjenama na sluznici

0.042%, s gastritisom 0.059%, s atrofičnim gastritisom 0.1%, s intestinalnom metaplazijom 0.129% i konačno s displazijom 0.263%. Zaključili su da će unutar dvadeset godina približno jedna osoba od 256 s urednim nalazom sluznice, jedna od 85 s gastritisom, jedna od 39 s intestinalnom metaplazijom i jedna od 19 s displazijom razviti karcinom želuca (30).

De Vries i sur. uspoređuju rizik nastanka karcinoma kod intestinalne metaplazije (HR 1.74; 95% CI 1.5-2.1), blage do umjerene (HR 3.93; 95% CI 3.2-4.5) i teške displazije (HR 40.34; 95% CI 32.2-50.1) u odnosu na atrofični gastritis (29). Za razliku od njih, Song i sur. uspoređuju s urednim nalazom sluznice, tako da je omjer ugroženosti za atrofični gastritis 5.0 (95% CI 3.6-6.7), intestinalnu metaplaziju 6.5 (95% CI 4.8-8.9), a displaziju 12.1 (95% CI 8.3-17.6) (30). Isto tako, Vannella i sur. potvrđuju tešku intestinalnu metaplaziju u korpusu kao značajan rizičan čimbenik (HR 4.0, 95% CI 1.3-11.8) (32).

U SAD-u, Li i sur. utvrdili su stopu incidencije razvoja karcinoma želuca u iznosu od 0.72 na 1000 osoba-godina za intestinalnu metaplaziju i 7.7 na 1000 osoba-godina za displaziju niskog stupnja. Medijan progresije iz intestinalne metaplazije u karcinom bio je 6.1 godinu, a iz displazije niskog stupnja 2.6 godine (31).

### **2.3.1. Proširenost premalignih lezija i rizik za nastanak karcinom**

Nedavna istraživanja upućuju na proširenost atrofičnog gastritisa, a osobito intestinalne metaplazije kao značajan čimbenik povećanog rizika u odnosu na lokalizirane promjene.

Uspoređujući endoskopski proširenost atrofije, Masuyama i sur. utvrdili su veći rizik za nastanak karcinoma želuca kod pacijenata s atrofijom prisutnom u cijelom želucu (5.33%) u usporedbi s onima koji su imali prisutnu atrofiju samo u incizuri (0%) ili korpusu (0.25%) (33). Slične rezultate su dobili i Shichijo i sur. u svom radu, gdje je teški i prošireni atrofični gastritis u usporedbi s blagim ili nepostojanim bio značajno povezan s većim rizikom, HR 9.3 (95% CI 1.7-174) (34). Jednak zaključak dobili su i Vannella i sur., gdje je omjer ugroženosti za progresiju u karcinom za atrofični pangastritis bio 4.5 (95% CI 1.5-14.1) (32). Lahner i sur. također su povezali zahvaćenost i antruma i korpusa želuca atrofijom s višim rizikom za karcinom želuca, ali njihov rezultat nije bio statistički značajan (HR 7.2, 95% CI 0.7 – 6.84) (35).

Proširenost intestinalne metaplazije pokazala se kao još značajniji čimbenik za predikciju povišenog rizika za razvoj karcinoma o čemu govore Reddy i sur. i Shichijo i sur. u svojim istraživanjima (34,36,37). Tava i sur., u istraživanju u Italiji, dobili su godišnju incidenciju karcinoma želuca izraženu na 100 osoba u iznosu od 0.24 (95% CI 0.03-1.72) u bolesnika sa zahvaćenošću < 20% želuca intestinalnom metaplazijom, a 3.85 (95% CI 2.28-6.49) kada je proširenost intestinalne metaplazije bila > 75% (38).

### **2.3.2. OLGA i OLGIM klasifikacija i rizik nastanka karcinoma**

Visoki stupnjevi atrofije prema OLGA klasifikaciji, OLGA III i IV, što odgovara prisutnosti umjerene do teške atrofije na barem dvije lokacije, su u više istraživanja pokazali korelaciju s povišenim rizikom za razvoj karcinoma u odnosu na lokaliziranu leziju ili nepostojanje atrofije (39–42).

Jednako kao visoki stupnjevi atrofije - OLGA III i IV, i visoki stupnjevi intestinalne metaplazije, OLGIM III i IV, pokazuju značajnu povezanost s povećanim rizikom za razvoj karcinoma želuca. Štoviše, OLGIM III i IV, pa čak i OLGIM II stupnjevi su u više istraživanja pokazali značajniji i viši rizik u odnosu na visoke stupnjeve atrofije (29,35,40–43).

Jedan od takvih radova jest istraživanje koje su proveli Cho i sur. gdje su, uspoređujući rizike pri stupnjevima OLGA III i IV te OLGIM I, II, III i IV, dobili sljedeće omjere izgleda za razvoj karcinoma: OLGA III 2.09, OLGA IV 2.04; OLGIM I 2.38, OLGIM II 2.97, OLGIM III 7.89, OLGIM IV 13.20 (40).

Hollander i sur., u svom kohortnom istraživanju, s obzirom na manji broj sudionika, predlažu korištenje kombinacije omjera PG I/II s OLGIM stupnjevanjem kao načina poboljšavanja prepoznavanja osoba s visokim rizikom u odnosu na korištenje samo OLGIM stupnjevanja (44).

### **2.3.3. Uloga genetike, obiteljske anamneze i spola u riziku nastanka karcinoma**

Istraživanja većinom ukazuju na obiteljsku anamnezu karcinoma želuca kao značajan i konzistentan rizičan faktor za progresiju premalignih lezija, osobito kod prvih srodnika(45,46) iako jačina povezanosti ovisi o etničkoj pripadnosti i geografskoj regiji (47).



Među istraživanjima u regiji niske incidencije karcinoma želuca, kohortna studija iz Italije pokazala je da je maligna progresija atrofičnog gastritisa dva puta češća u bolesnika s prvim srodnikom koji ima pozitivnu anamnezu u odnosu na one s negativnom obiteljskom anamnezom (23.5 % naprema 12.6 %,  $P = 0.4867$ ) (35).

U retrospektivnom istraživanju u SAD-u Reddy i sur. uočili su da je pozitivna obiteljska anamneza značajan čimbenik u progresiji do karcinoma (RR 8.87; 95% CI 1.5–23.5;  $P = 0.012$ ) (36). Nieuwenberg i sur., u kohortnom istraživanju u Nizozemskoj, pokazuju povezanost pozitivne obiteljske anamneze u prvog ili drugog srodnika s rizikom progresije intestinalne metaplazije, ali njihov rezultat nije bio statistički značajan (HR 1.5; 95% CI 0.9–2.4,  $P = 0.076$ ) (14).

Isto tako, Marcos-Pinto i sur. u svoja dva istraživanja pokazuju da prvi srodnici bolesnika s ranim želučanim karcinomom (engl. *early-onset gastric carcinoma*) već u ranijoj dobi imaju višu prevalenciju infekcije bakterijom *H. pylori*, visokog stupnja atrofičnog gastritisa i displazije što povezuju i s genetskim čimbenicima, ali i virulencijom soja *H. pylori* (48,49).

Incidencija karcinoma želuca je gotovo dvostruko veća u muškaraca u odnosu na žene u većini država, a brojna istraživanja potvrđuju muški spol kao rizičan faktor (29,50). Prema novijim istraživanjima, iako je mehanizam djelovanja još nepoznat, razlika u incidenciji može se među ostalim objasniti i zaštitnim učinkom ženskih spolnih hormona. Velika opservacijska studija u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da omjer incidencije karcinoma želuca među muškarcima i žena pada nakon dobi od 50 do 55 godina, što povezuju sa sniženim razinama spolnih hormona (51). Camargo i sur. u svojoj meta-analizi pokazali su da duže razdoblje fertiliteta (razdoblje između menarhe i menopauze) (RR 0.74, 95% CI 0.63-0.86) i hormonska nadomjesna terapija (RR 0.77; 95% CI 0.64-0.92) smanjuju rizik, a da je liječenje antagonistom estrogena, tamoxifenom, povezano s povećanim rizikom (RR 1.82; 95% CI 1.39-2.38) (52).

#### **2.3.4. Nepotpuni podtip intestinalne metaplazije i rizik nastanka karcinoma**

Nove smjernice za praćenje bolesnika s premalignim lezijama uzimaju u obzir podtip intestinalne metaplazije, odnosno nepotpune intestinalne metaplazije sukladno istraživanjima koje govore o povišenom riziku u takvom slučaju.

U preglednom istraživanju dotadašnjih radova u kojima su uspoređivani histološki tipovi intestinalne metaplazije i rizik progresije u karcinom Gonzalez i sur. zaključuju da nepotpuni tip intestinalne metaplazije nosi 4 do 11 puta veći rizik u odnosu na potpuni tip (53). U kasnijem istraživanju, Gonzalez i sur., potvrđuju povezanost nepotpunog tipa intestinalne metaplazije sa značajno većim rizikom u odnosu na potpuni tip intestinalne metaplazije (HR 2.57, 95% CI 1.06 – 6.26) (54). Rezultati više nedavnih istraživanja također potvrđuju povezanost nepotpunog tipa s većim rizikom progresije intestinalne metaplazije u karcinom (20,50,55,56).

### **2.3.5. Autoimuni gastritis kao rizični čimbenik za razvoj karcinoma želuca**

Autoimuni gastritis je kronična progresivna upalna bolest koja rezultira atrofijom i metaplazijom želučanih stanica. Posljedica je atrofični gastritis s predominacijom u korpusu sa smanjenom proizvodnjom želučane kiseline i gubitkom intrinzičnog faktora. Gubitak intrinzičnog faktora može dovesti do razvoja perniciozne anemije. Iako dolje navedena istraživanja upućuju na autoimuni gastritis kao moguću premalignu leziju, nema ustanovljenih protokola za endoskopsko praćenje.

Prema istraživanju koje su proveli Murphy i sur., temeljeno na podacima preko milijun bolesnika s pernicioznom anemijom, utvrđen je povećan rizik za razvoj karcinoma želuca (OR 2.18, 95% CI 1.94 – 2.45) i karcinoidnog tumora želuca (OR 11.43, 95% CI 8.90 – 14.69) kod osoba s autoimunim gastritisom (57). Štoviše, prema Kupiers i sur. taj rizik bi mogao biti i veći zbog lošeg izbora kriterija za dijagnozu autoimunog gastritisa (58).

Vannella i sur. su u velikoj meta-analizi utvrdili stopu incidencije karcinoma želuca u osoba s pernicioznom anemijom u iznosu od 0.27%/osoba-godina, uz relativni rizik u odnosu na zdravu populaciju u iznosu od 6.8 (95% CI 2.6 - 18.1). Nedostatak ovog istraživanja je kao i u prethodnom – kriterij za dijagnozu autoimunog gastritisa, pa se sličan zaključak može primijeniti i tu (59).

Niti u jednoj od nekoliko prospektivnih kohortnih istraživanja gdje su se pratili bolesnici s pernicioznom anemijom kroz tri do sedam godina nije došlo do razvoja karcinoma želuca unutar perioda praćenja. U jednom od istraživanja je nakon četrdeset i osam mjeseci utvrđen neuroendokrini tumor (60–62).

### 2.3.6. Pušenje i alkohol kao rizični čimbenici

Uz pozitivnu obiteljsku anamnezu, pušenje, alkohol i povišen BMI su navedeni kao mogući rizični čimbenici u populacijama visokog rizika za karcinom želuca (63). Međutim, postoje razlike u regijama s niskim i srednjim rizikom za karcinom želuca, što su većina država zapada, te razni čimbenici ne predstavljaju jednak rizik.

Tramacere i sur. u velikoj meta-analizi s 59 istraživanja pokazali su definitivno odsustvo povezanosti konzumacije umjerene količine alkohola i rizika za karcinom želuca (RR 0.95 (95% CI 0.91-0.99) za 10 g u danu). Međutim, kod teže konzumacije alkohola ( $\geq 4$  pića na dan) ipak postoji značajna povezanost (RR 1.20 (95% CI 1.01-1.44) (64). S time se slažu i Rota i sur., koji su u svojoj meta-analizi utvrdili da postoji povećan rizik za razvoj karcinoma kod teže konzumacije alkohola, posebno intestinalnog tipa (OR 1.54, 95% CI 1.20-1.97) i to značajnije kod nepušača (OR 1.87, 95% CI 1.35-2.58) u odnosu na pušače. (OR 1.14, 95% CI 0.93-1.40) (65).

U velikoj kohortnoj studiji u Koreji Kim i sur. potvrđuju pušenje kao nezavisan rizični faktor za razvoj intestinalne metaplazije. Teški pušači (definirani kao pušači s razinom nikotina  $> 500\text{ng/mL}$  što odgovara 20 cigara dnevno) imali su omjer ugroženosti 1.54 (95% CI 1.44–1.64) za muškarce i 1.57 (95% CI 1.07–2.30) za žene (66). Podjednake rezultate su dobili i Kneller i sur. u Kini gdje su pokazali da je pušenje, naročito  $\geq 20$  cigareta dnevno, rizičan čimbenik za razvoj intestinalne metaplazije, iako sa manjim omjerom šansi OR 1.3 (95% CI 1.0-1.8), ali da dvostruko povećava rizik progresije u displaziju OR 2.2 (95% CI 1.5-3.3) (67). Konačno u velikoj meta-analizi, rizik za prisutnost intestinalne metaplazije kod pušača, trenutnih ili bivših, u odnosu na nepušače bio je 1.57 (95% CI 1.24–1.98). Uz to, rizik kod osoba koje konzumiraju alkohol, također trenutnih ili bivših, u odnosu na osobe koje ne konzumiraju bio je 1.29 (95% CI 1.12–1.50) (68).

## **2.4. Usporedba endoskopskih metoda u dijagnozi premalignih lezija**

Iako je danas i dalje u praksi većine zemalja korištenje WLE ili HD-WLE u rutinskim gastroscopskim pregledima, preporuka je ESGE-a korištenje virtualne kromoendoskopije uz ciljane biopsije u dijagnostici premalignih lezija želuca, kao definitivno boljeg alata u odnosu na WLE/HD-WLE (9).

### **2.4.1. Endoskopija bijelog svijetla**

Ocjene korištenja WLE-a u dijagnozi premalignih lezija želuca rađene su već sredinom prošlog stoljeća, i do danas prevladava zaključak da je kod korištenja ove metode slaba povezanost endoskopskog i histološkog nalaza premalignih lezija želuca (69–73).

### **2.4.2. Endoskopija bijelog svijetla visoke razlučivosti**

Početak korištenja WLE visoke razlučivosti, HD-WLE, otvara se mogućnost većeg uspjeha u dijagnozi premalignih lezija. U presječnom istraživanju Panteris i sur. (74) pokazali su dijagnostičku točnost u iznosu od 88%, uz specifičnost 94% i senzitivnost 75%, za dijagnozu intestinalne metaplazije pri korištenju HD-WLE. Dva velika multicentrična istraživanja uspoređujući HD-WLE i NBI pokazala su zadovoljavajuće rezultate za primjenu HD-WLE, ali isto tako uz nižu osjetljivost. Istraživanje provedeno u pet centara zapadnih država, pokazalo je da je unatoč visokoj specifičnosti (preko 95%) i dijagnostičkoj točnosti (88%) u dijagnozi intestinalne metaplazije i displazije osjetljivost bila niska, 53% za IM i 74% za displaziju (75). Slično tome, istraživanje provedeno u pet centara u Aziji također je pokazalo visoku specifičnost (98%) uz nisku osjetljivost za dijagnozu intestinalne metaplazije (59%) i displazije (29%) (76). Iako postoji mogućnost boljih rezultata pri korištenju HD-WLE uz uvećanje, nema dovoljno studija koje bi to potvrđivale (77–79).

### **2.4.3. Kromoendoskopija**

Obećavajuće rezultate prikazuju Zhao i sur. u svojoj meta-analizi analizirajući deset istraživanja o korištenju kromoendoskopije, endoskopije s bojanjem, za dijagnozu premalignih lezija. Točnost te metode bila je značajno bolja od korištenja WLE i za premaligne lezije i za rani karcinom želuca, a ukupna osjetljivost bila je 90% (95% CI 87% – 92%) (80).

#### 2.4.4. Virtualna kromoendoskopija

Glavni nedostatak kromoendoskopije s bojanjem je produljeno vrijeme trajanja postupka. Nasuprot njoj, virtualna kromoendoskopija zamjenjuje boje digitalnim uređajem što omogućava jednostavniji i brži postupak. Najčešće korištena metoda je prikaz uskopojasnim spektrom - *engl. Narrow Band Imaging* (NBI).

Primjenom NBI, ukupna senzitivnost i specifičnost za intestinalnu metaplaziju bila je 86% i 77%, a za displaziju/rani karcinom želuca 90% i 83% prema preglednom radu Kikuste-a i sur. gdje su sakupili podatke iz trideset jednog istraživanja o primjeni NBI-a (81).

U već spomenutom multicentričnom prospektivnom istraživanju, primjenom NBI u dijagnozi intestinalne metaplazije senzitivnost i specifičnost bile su 87% i 97%, a za displaziju 92% i 99%. Ukupna preciznost bila je 11 postotnih bodova veća u odnosu na HD-WLE, 94% naspram 83%, a najznačajnije je bilo izraženo povećanje senzitivnosti i za IM, 87% naprema 53%, i za displaziju, 92% naprema 74% (75).

Do sličnih rezultata i zaključka dolaze i dva istraživanja u Aziji, unatoč podjednakim vrijednostima specifičnosti, senzitivnost i uspješnost otkrivanja premalignih lezija su značajno više kod primjene NBI u odnosu na HD-WLE (76,82).

Kao za premaligne lezije, NBI ima prednost i u dijagnosticiranju ranog karcinoma želuca u odnosu na HD-WLE i WLE. Ezoë i sur. uspoređujući primjenu NBI i HD-WLE pokazuju značajnu prednost u dijagnostičkoj točnosti NBI-a, 90.4% naprema 64.8%, a kombinacijom NBI sa HD-WLE dobivaju najbolje rezultate: senzitivnost 95.0%, specifičnost 96.8% i ukupna preciznost 96.6% ( $P < .001$ ) (83).

Dva već spomenuta multicentrična istraživanja također govore u korist prednosti NBI za uspješno otkrivanje ranog karcinoma želuca (75,76).

## 2.5. Endoskopija i/ili biopsija

### 2.5.1. Može li endoskopija zamijeniti biopsiju?

Xirouchakis i sur. uspoređivali su ciljanu biopsiju vođenu NBI s nasumičnim biopsijama prema Sydney protokolu. Postojala je značajna razlika ( $P = 0.03$ ) za otkrivanje atrofije gdje su senzitivnost, specifičnost i preciznost bili 86% naprema 62%, 100% naprema 97% i 93% naprema 80% u korist nasumičnih biopsija. Za intestinalnu metaplaziju nije bilo značajne razlike iako su senzitivnost, specifičnost i preciznost bili 80 % naprema 72 %, 100 % naprema 93% i 90% naprema 82% u korist nasumičnih biopsija. Najbolje rezultate ipak je polučila kombinacija ciljane biopsije vođene NBI s nasumičnim biopsijama. Stopa otkrivanja bila je značajno veća budući da je primjenom ciljane biopsije otkriveno 13 slučajeva premalignih lezija propuštenih nasumičnim biopsijama (84).

Slično kao i u prethodnom radu, Buxbaum i sur. u svom prospektivnom istraživanju otkrili su veći broj bolesnika s intestinalnom metaplazijom primjenom ciljanih biopsija vođenih NBI-em (65%) i nasumičnih biopsija (76%) u odnosu na samo HD-WLE (29%) sa značajnom razlikom ( $P < 0.005$ ). I tu je kombinacija ciljanih i nasumičnih biopsija polučila najbolje rezultate jer se dio bolesnika otkrio samo primjenom ciljanih biopsija vođenih NBI-em, a konačno je ukupno otkriveno 100% bolesnika s intestinalnom metaplazijom (85).

Za razliku od prethodna dva istraživanja, Lage i sur. zaključuju da bi se danas preko 90% bolesnika s intestinalnom metaplazijom moglo prepoznati bez potrebe za biopsijom. Rezultati govore o visokoj osjetljivosti 0.92 (95% CI 0.67–0.99), specifičnosti 0.96 (0.79–0.99) i točnosti (89%) pri otkrivanju intestinalne metaplazije isključivo NBI-em. Prema Lage i sur., iako se nasumičnim biopsijama mogu otkriti neki slučajevi koji nisu otkriveni NBI-em, većina tih slučajeva imali su blagu do umjerenu atrofiju ili fokalnu intestinalnu metaplaziju što ne zahtijeva daljnje praćenje, tj. zaključuju da se NBI-em otkrivaju gotovi svi slučajevi značajnije atrofije i intestinalne metaplazije (86).

Zaključak je da se kombinirajući endoskopiju (NBI) i biopsiju mogu otkriti gotovo svi slučajevi premalignih stanja želuca. Koristeći endoskopski EGGIM sustav, koji uključuje kompletan pregled sluznice želuca, teoretski bi se mogli postići bolji rezultati

od same histologije, što je trenutno standard, s obzirom na nepravilnu i neravnomjernu pojavnost atrofije i metaplazije unutar želuca. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja da bi se definitivno potvrdila efikasnost EGGIM klasifikacije (75).

### **2.5.2. Biopsija**

S obzirom na nedovoljnu proširenost i upoznatost s novim metodama dijagnoze premalignih stanja želuca, trenutne smjernice i dalje ne preporučuju stupnjevanje lezija bez biopsije. Usprkos tome, a sukladno dokazima iz navedenih istraživanja, preporučuje se kombinirati nasumične biopsije s ciljanim biopsijama vođenim NBI-em (9).

Prema trenutnim smjernicama, prilikom inicijalne gastrokopije, potrebno je napraviti biopsije želuca i za dijagnostiku infekcije *H. pylori* i za određivanje stadija atrofičnog gastritisa. Potrebne su barem po dvije biopsije iz antruma i korpusa, a preporučuje se uzeti i dodatne biopsije na mjestima vidljivih neoplastičnih lezija. Za stupnjevanje i prepoznavanje bolesnika s uznapredovalim stadijima mogu se također koristiti OLGA i OLGIM histološka klasifikacija, ali onda se preporučuje uzeti i dodatni bioptički uzorak iz incizure (9).

### **2.5.3. Koliko bioptičkih uzoraka uzeti?**

Uzimanjem više bioptičkih uzoraka se omogućuje bolje stupnjevanje. Međutim, uzimanje većeg broja bioptičkih uzoraka je dugotrajnije i skuplje. Prema revidiranom Sydney sustavu, preporučuje se uzimanje barem pet biopsija, po dvije iz korpusa i antruma, te jedna iz incizure. Iako se smatra da premaligne promjene započinju u incizuri budući da je to lokacija s najvećom incidencijom i težinom intestinalne metaplazije (87–89), prema dosadašnjim podacima dodatna biopsija iz incizure nema kliničkog značaja. To potvrđuje i veliko istraživanje na više od 400 000 setova biopsija, gdje uključivanjem dodatnih biopsija i biopsije incizure, uz obavezne po dvije iz korpusa i antruma, nije bilo značajnijeg dijagnostičkog dobitka (90).

Nekoliko istraživanja ipak govori u prilog biopsiji incizure s obzirom na to da se u njihovim istraživanjima pokazalo da uključivanje biopsije incizure povećava udio bolesnika klasificiranih u visoko rizične stadije (OLGA III/IV i OLGIM III/IV). Prema njima, jedan u 75 do 80 bolesnika inače ne bi bio ispravno prepoznat kao visoko rizičan (88,91,92).

Zaključno, uključivanje biopsije incizure ima malen dodatan značaj, posebno u procjeni OLGA i OLGIM stadija, te se može preporučiti u slučaju kada se stupnjevanje premalignih lezija radi isključivo nasumičnim biopsijama (9).

## **2.6. Neinvazivne metode dijagnostike**

Prema smjernicama, s obzirom na to da niske serumske razine pepsinogena I, i/ili niski pepsinogen I/II omjer upućuju na uznapredovali stadij atrofičnog gastritisa, takvim bolesnicima se preporučuje endoskopija, osobito ako su uz to negativni na *H. pylori* (9).

### **2.6.1. Uporaba pepsinogena u dijagnostici premalignih stanja**

Dinis-Ribeiro i sur. u meta-analizi 2004. godine ustanovljavaju da su razine serumskog pepsinogena I < 50ng/mL i omjer pepsinogena I/II < 3 optimalne granične vrijednosti za dijagnozu displazije (93). Potvrdili su to i Huang i sur. u svojoj meta-analizi, gdje su ustanovili značajnu povezanost sniženih vrijednosti PG I i PG I/II s rizikom od karcinoma želuca i atrofičnog gastritisa (94). Iako s drugim graničnim vrijednostima, PG I < 70ng/mL, Kitahara i sur. također su potvrdili nalaz serumskog PG I i omjera PG I/II kao značajnog čimbenika u prepoznavanju osoba s visokim rizikom za razvoj karcinoma želuca (95).

### **2.6.2. Uporaba gastrina-17, grelina i drugih u dijagnostici premalignih stanja**

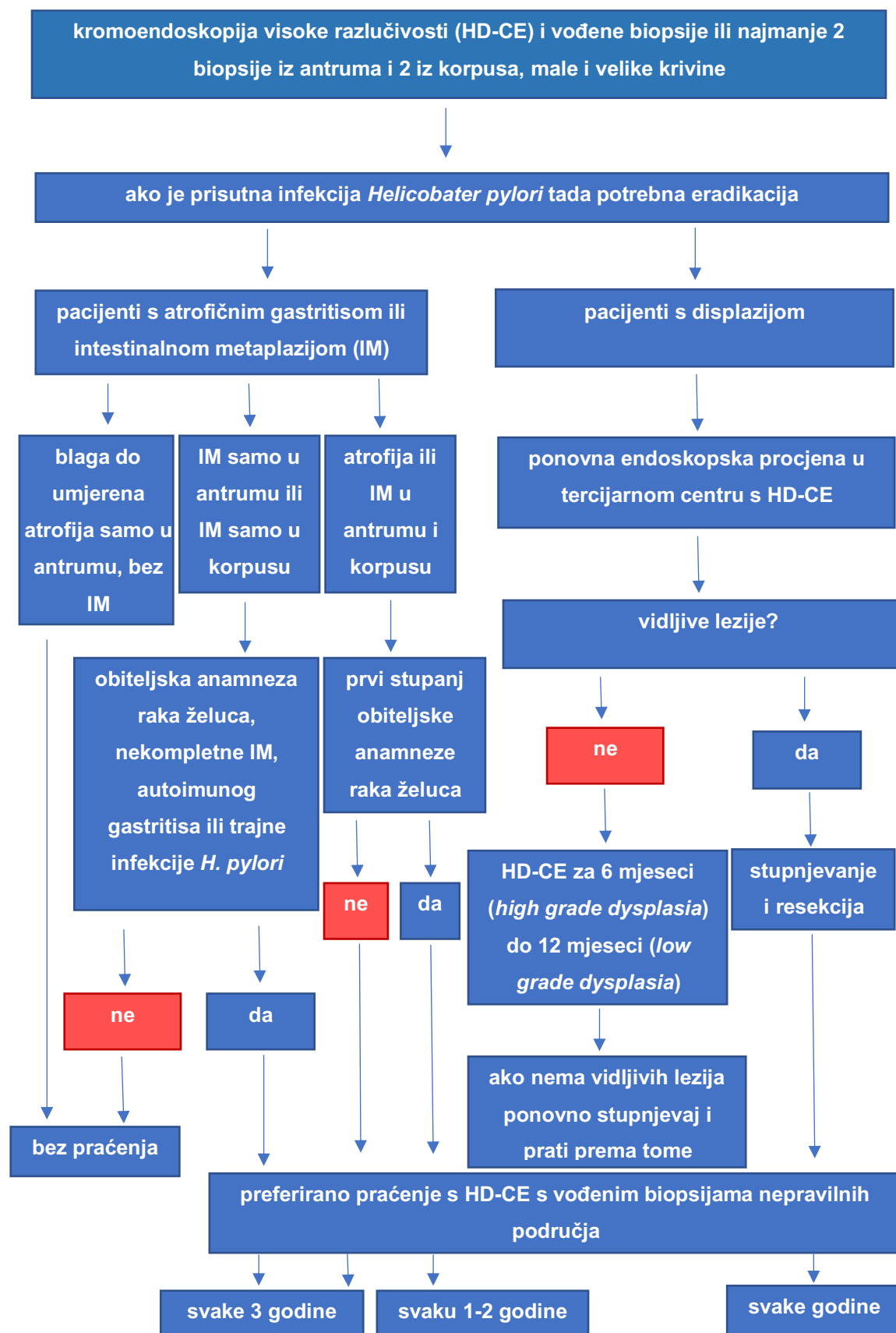
Postoje istraživanja koja govore o mogućem značaju prisutnosti drugih serumskih molekula, kao što su gastrin-17, grelin, protutijela na *Helicobacter* i njihovoj međusobnoj kombinaciji (96,97). Najznačajnijim se pokazalo pratiti serologiju *H. pylori* zajedno s razinama pepsinogena. U kohortnom istraživanju, koje su proveli Yoshida i sur., pokazalo se da najveći rizik za razvoj karcinoma u odnosu na bolesnike s gastritisom imaju bolesnici s atrofičnim gastritisom i negativnom serologijom na *H. pylori* (HR 69.7, 95% CI 14 – 503), zatim s proširenim atrofičnim gastritisom i pozitivnom serologijom (HR 17.7, 95% CI 5.4 – 108) te na kraju s pozitivnom serologijom bez značajnije atrofije (HR 8.9, 95% CI 2.7 – 54.7) (98).

U konačnici, serumska razina pepsinogena trenutno je najbolja neinvazivna metoda za otkrivanje pacijenata s povišenim rizikom, posebice u kombinaciji s negativnom serologijom na *H. pylori*.



## 2.7. Liječenje i praćenje

Sukladno navedenim saznanjima i istraživanjima koja su pokazala značaj i utjecaj infekcije bakterijom *H. pylori* u razvoju i riziku za nastanak karcinoma želuca, zatim istraživanjima koja su utvrdila razliku u rizicima u ovisnosti o težini stupnja premalignih stanja kao i proširenosti istih unutar želuca te istraživanjima koja su pokazala značajan utjecaj ostalih spomenutih rizičnih čimbenika, i zajedno s radovima koji govore o učinkovitosti različitih metoda i načina dijagnostike izrađeni su algoritam i preporuke o daljnjem praćenju pacijenata kojima je otkriveno postojanje premaligne lezije (slika 1) (9).



Slika 1. Prikaz predloženog postupka praćenja za bolesnike s atrofičnim gastritisom, intestinalnom metaplazijom ili displazijom. *Modificirano i preuzeto iz ESGE - Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II)(9)*

### **2.7.1. Liječenje i praćenje displazije**

Uzimajući u obzir radove koji upozoravaju i na rizike rane displazije, i na podcjenjivanje proširenosti i stupnja displazije u rutinskim gastrokopijama, kod svih bolesnika s histološki otkrivenom neodređenom displazijom, displazijom i ranim karcinomom, a kod kojih endoskopskim nalazom nije utvrđena vidljiva lezija, preporučuje se hitno ponavljanje gastrokopije s kromoendoskopom. U slučaju da se ponovnim pregledom ne otkrije vidljiva lezija, potrebno je napraviti biopsije po protokolu i ponoviti gastrokopiju za 6 ili 12 mjeseci, ovisno radi li se o displaziji visokog ili niskog stupnja. Kod endoskopski potvrđene displazije, preporučuje se kurativna resekcija uz daljnje praćenje prema smjernicama (9).

U slučaju nepotvrđene displazije niti endoskopski niti ponovnim nasumičnim biopsijama, preporučuje se stupnjevanje ostalih premalignih lezija radi određivanja programa praćenja (9).

### **2.7.2. Praćenje atrofije sluznice i intestinalne metaplazije**

Kod bolesnika s blagom do umjerenom atrofijom ograničenom na antrum ili s lokaliziranom intestinalnom metaplazijom bez uznapređovalih stadija atrofičnog gastritisa i bez drugih rizičnih čimbenika ne preporučuje se daljnje praćenje (9).

Za razliku od toga, kod bolesnika s lokaliziranom intestinalnom metaplazijom, ali prisutnim nekim od rizičnih čimbenika, praćenje svake tri godine se preporučuje (9).

Bolesnike s uznapređovalim stadijima atrofičnog gastritisa i intestinalne metaplazije trebalo bi pratiti svake tri godine, a ako uz to imaju i pozitivnu obiteljsku anamnezu u prvom srodstvu, može se preporučiti i praćenje svaku jednu do dvije godine (9).

S obzirom na česte nedostatke s kojima se susreće u praksi, kao što su korištenje neprikladnih endoskopskih tehnika za otkrivanje premalignih lezija i upitno pridržavanje zadanih protokola za nasumične biopsije, može se preporučiti ponavljanje pregleda nakon tri godine u ustanovama s više iskustva i kod pacijenata s nalazom fokalne intestinalne metaplazije i bez rizičnih čimbenika (9).

Praćenje svih pacijenata koji imaju potvrđene premaligne lezije se preporučuje raditi ciljanim biopsijama vođenim kromoendoskopom, jer nije utvrđena korist provođenja daljnjih nasumičnih biopsija (9).

### **2.7.2.1. Praćenje premalignih promjena u sklopu autoimunog gastritisa**

S obzirom na navedena istraživanja o progresiji premalignih lezija u karcinom želuca u bolesnika s autoimunim gastritisom, savjetuje se da prva kontrola u sklopu praćenja bude nakon četiri godine od postavljanja dijagnoze, a u daljnjem praćenju se preporučuje gastroskopija svake tri do pet godina (9).

### **2.7.3. Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori***

Iako eradikacija *H. pylori* ima najveći značaj kod bolesnika s ranim stadijima atrofičnog gastritisa, s obzirom na moguće učinke i kod intestinalne metaplazije i nakon resekcije postojeće lezije, liječenje infekcije se preporučuje svim bolesnicima (9).

## **2.8. Isplativost praćenja i ranog otkrivanja**

Najnovija saznanja i preporuke govore u korist isplativosti prepoznavanja i praćenja bolesnika s premalignim stanjima želuca u regijama s umjerenim do visokim rizikom za karcinom želuca (9).

### **2.8.1. Isplativost praćenja**

U modelu za Portugal, zemlji s umjerenim rizikom za razvoj karcinoma, Areia i sur. uspoređivali su isplativost tri različite strategije endoskopskog praćenja pacijenata u dobi 50 – 75 godina s proširenim premalignim lezijama, svake 3, 5 ili 10 godina, u odnosu na strategiju bez praćenja. Zaključili su da je strategija praćenja svake 3 godine isplativija u usporedbi sa strategijom kada se ne provodi praćenje, te da je bolja od strategija svakih 5 ili 10 godina (99).

U dva različita istraživanja u Singapuru, također zemlji s umjerenim rizikom, Zhou i sur. i Wu i sur. su uspoređivali strategije praćenja bolesnika u dobi 50 – 69 godina jednom godišnje ili jednom u dvije godine međusobno i u odnosu na strategiju bez praćenja, i zaključili da su i godišnja i jednom u dvije godine strategije isplative (100,101).

Navedena istraživanja pokazala su da bi, u regijama s umjerenim rizikom, praćenje bolesnika s proširenim premalignim lezijama želuca bilo isplativo, a da bi optimalno vrijeme praćenja gledajući isplativost bilo svake tri godine.

### **2.8.2. Isplativost ranog otkrivanja**

Programi ranog otkrivanja karcinoma želuca u populaciji trenutno su prisutni u samo nekim od zemalja visokog rizika za karcinom želuca, kao što Japan i Koreja. Za regije visokog rizika postoje brojna istraživanja koja potvrđuju isplativost godišnjeg probira kod muškaraca i svake dvije godine kod žena (102–104).

Nasuprot tome, u državama zapada gdje se većinom radi o regijama niskog i umjerenog rizika ne postoje programi ranog otkrivanja. Dva istraživanja su provedena u SAD-u, zemlji s niskim rizikom, oba na populaciji starijoj od 50 godina: jedno gdje su uspoređivali strategiju probira na temelju pozitivnih serumskih razina pepsinogena praćenih gastroskopijom naprema strategiji sa samo gastroskopijom (105), i drugo

gdje su analizirali pridruživanje gastroskopije probiru kolonoskopije (106). Zaključak oba rada je bio da niti jedna od predloženih metoda i strategija nije isplativa.

Konačno, u posljednjem istraživanju rađenom u Portugalu Areia i sur. su pokazali da bi pridruživanje inicijalne gastroskopije kolonoskopiji nakon pozitivnog testa na okultno krvarenje bilo isplativo, za razliku od modela same gastroskopije i serološkog probira na pepsinogen. Štoviše, prema njima ovaj model bi mogao biti isplativ i u ostalim europskim državama koje imaju incidenciju karcinoma želuca  $> 10$  na 100 000 stanovnika (107).

### 3. Karcinom jednjaka – uvod i epidemiologija

Karcinom jednjaka osmi je najčešći karcinom na svijetu i zauzima šesto mjesto po ukupnom mortalitetu. U 2018. godini karcinom jednjaka bio je odgovoran za preko 570 tisuća novih slučajeva i preko 500 tisuća smrti (108). Dva su najzastupljenija tipa karcinoma jednjaka, planocelularni i adenokarcinom, koji danas diljem svijeta čine 87% i 11% svih slučajeva karcinoma (108). U prošlom stoljeću planocelularni karcinom činio je većinu slučajeva karcinoma jednjaka diljem svijeta, ali zadnjih desetljeća adenokarcinom prema učestalosti prestiže planocelularni u razvijenim zemljama Sjeverne Amerike, zapadne Europe i Australiji (109). Gledajući globalno planocelularni karcinom i dalje je vodeći histološki tip te je zaslužan za većinu novih kao i smrtnih slučajeva, ali adenokarcinom na našim područjima predstavlja značajniji zdravstveni problem (108).

Smrtnost je velika zato što se većina slučajeva i dalje dijagnosticira u uznapredovalim stadijima. Prema podacima iz SAD-a, 40% svih karcinoma se dijagnosticira nakon što već postoje udaljene limfogene ili hematogene metastaze, a dodatnih 30% nakon otkrivanja regionalnih metastaza i zahvaćanja okolnih organa (108). Petogodišnje preživljenje u SAD-u i Japanu iznosi otprilike 20% dok u nekim zemljama Europe prosječno preživljenje nakon jedne i pet godina iznosi tek 33.4% i 9.8% (108,110).

Slično ostalim karcinomima probavne cijevi, i karcinom jednjaka je značajno češći kod muškaraca, koji čine 70% ukupnog broja svih slučajeva, i kod starijih osoba. Tek 12% ukupnih slučajeva je kod osoba mlađih od 55 godina (108).

U Hrvatskoj je 2019. dijagnosticirano 219 novih slučajeva karcinoma jednjaka, od čega je 177 bilo muškaraca. Omjer mortaliteta i incidencije za karcinom jednjaka u Hrvatskoj 2019. godine bio je 1.00, a prijašnjih godina iznad 0.90 (2).

Danas u svijetu postoji trend pada ukupne incidencije karcinoma jednjaka, ali za to je većinom zaslužno smanjenje broja novih slučajeva planocelularnih karcinoma. Suprotno tome, u većini zapadnih zemalja bilježi se višegodišnji rast incidencije adenokarcinoma. Prema podacima iz SAD-a, Nizozemske i Španjolske, u zadnja četiri desetljeća broj godišnje novootkrivenih adenokarcinoma je narastao sedmerostruko (109,111). Iako se smatra da su GERB, pretilost i pušenje u zapadnim zemljama glavni uzroci rasta incidencije, prema Kroep i sur., ali ti čimbenici ne mogu u potpunosti

objasniti porast te stoga moraju postojati još neki rizični čimbenici koji bi bili odgovorni (111).

S obzirom na jako lošu prognozu koja je najčešće posljedica kasnog otkrivanja, najnovije smjernice predlažu praćenje bolesnika s ustanovljenim rizikom kako bi se na vrijeme mogao otkriti karcinom (112,113).

### **3.1. Planocelularni karcinom jednjaka**

Planocelularni karcinom primarno zahvaća zemlje Jugoistočne Afrike i Azije, tj. takozvani „pojas karcinoma jednjaka“ (*engl. esophageal cancer belt*) koji se od jugoistočne Afrike proteže preko Turske, Bliskog istoka i južnih republika bivšeg Sovjetskog Saveza do sjeverne Kine (114).

#### **3.1.1. Rizični faktori za planocelularni karcinom jednjaka**

U većini zemalja incidencija planocelularnog karcinoma jednjaka je značajno veća kod muškaraca u odnosu na žene, a među muškarcima osobe crne rase su podložnije planocelularnom karcinomu u odnosu na osobe bijele rase kod kojih je dominantniji adenokarcinom (114).

U područjima visoke incidencije planocelularnog karcinoma, naročito u dijelovima Kine, zabilježena je veća pojavnost unutar obitelji što ukazuje na moguću ulogu genetike (114).

Pušenje je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj planocelularnog karcinoma. U odnosu na nepušače, pušači imaju 5 puta veći rizik, a teški pušači i do 10 puta. Već nakon deset godina od prestanka pušenja rizik se značajno smanjuje (115). Običaj žvakanja duhana pomiješanog s plodom betela u pojedinim regijama također se povezuje uz značajno povećanje rizika (114).

Konsumacija alkohola je, uz pušenje, još jedan značajan čimbenik rizika za razvoj planocelularnog karcinoma. Za razliku od pušenja, gdje je glavni čimbenik duljina trajanja pušenja u godinama, kod alkohola rizik značajno raste s količinom konzumacije, od 1.8 puta veći rizik za konzumaciju do dvanaest pića tjedno do 7.4 puta veći rizik za preko trideset pića tjedno (115). Uz to, učinak štetnih navika konzumacije duhana i alkohola je višestruko sinergijski (114).



Postoji mogućnost da pretjerana konzumacija vrućih napitaka kao što su kava, čaj i maté mogu dovesti do oštećenja sluznice jednjaka te posljedično imati veći rizik za razvoj karcinoma. U velikom preglednom radu koji uključuje 59 istraživanja, Islami i sur. utvrdili su da je većina istraživanja pokazala povećanje rizika pri konzumaciji vrućih napitaka (116).

### **3.1.2. Rano otkrivanje planocelularnog karcinoma**

U Kini postoje programi endoskopskog probira i ranog otkrivanja u područjima visokog rizika, definiranog kao incidencija viša od 30 slučajeva na 100 000 stanovnika godišnje (109). Wang i sur. pokazali su da su u takvoj regiji visokog rizika blaga displazija (RR 2.9; 95% CI 1.6–5.2), umjerena displazija (RR 9.8; 95% CI 5.3–18.3), teška displazija (RR 28.3; 95% CI 15.3–52.3), i *carcinoma in situ* (RR 34.4; 95% CI 16.6–71.4) značajni rizični čimbenici za razvoj planocelularnog karcinoma i da se kao takvi mogu koristiti u probiru za karcinom (117).

S obzirom na nisku incidenciju planocelularnog karcinoma u zapadnim zemljama, nema niti jednog rada koji govori u korist isplativosti i potrebe za sličnim programom ranog otkrivanja u Europi (109).

## 4. Premaligna stanja jednjaka

### 4.1. Uvod i definicija

Barrettov jednjak, nazvan prema engleskom kirurgu koji ga opisuje 1950. godine, je stečeno stanje koje karakterizira metaplazija pločastog epitela donjeg dijela jednjaka u cilindrični kao odgovor na gastroezofagealni refluks (118,119). Cilindrični epitel je normalno prisutan u kardiji želuca, a granica koja se nalazi na gastroezofagealnom spoju u kojoj cilindrični epitel kardije želuca prelazi u višeslojni pločasti epitel jednjaka naziva se „Z“-linija. Višeslojni epitel koji ima obilježja i pločastog i cilindričnog epitela može se naći na gastroezofagealnom spoju, a vjerojatno predstavlja ranu fazu metaplazije u razvoju Barrettovog jednjaka (119).

Barrettov jednjak se obično opisuje kao Barrettov jednjak kratkog ili dugog segmenta u ovisnosti o duljini metaplastičnog epitela iznad gastroezofagealnog spoja i „Z“-linije. Sve ispod 3 cm smatra se kratkim segmentom, a iznad dugim. Drugi način opisa je takozvani praški endoskopski kriterij gdje se opisuju cirkumferencija C i maksimalna ekstenzija M cilindričnog epitela iznad „Z“-linije.

Dijagnoza Barrettovog jednjaka postavlja se endoskopski i potvrđuje histopatološki biopsijom, a nužan je jasno vidljiv segment metaplastičnog cilindričnog epitela ( $\geq 1$  cm) iznad gastroezofagealnog spoja. Prema smjernicama BSG-a iz 2013. godine, koje su se temeljile na oprečnim istraživanjima o važnosti i riziku intestinalne metaplazije u razvoju adenokarcinoma, za definiciju Barrettovog jednjaka nije potrebna prisutnost intestinalne metaplazije (112). Takubo i sur. analizirajući područje cilindričnog epitela uz adenokarcinom zaključili su da karcinom može nastati i bez prisutnosti intestinalnog tipa metaplazije (120), a Kelty i sur. u retrospektivnom kohortnom istraživanju nisu našli značajnu razliku u riziku razvoja adenokarcinoma među pacijentima s i bez intestinalnog tipa metaplazije (121).

Oprečne rezultate dobili su Bhat i sur. u novijem istraživanju gdje su pratili bolesnike s Barrettovim jednjakom kroz dulji period, u kojem su ustanovili da postoji značajno veći rizik progresije u displaziju visokog stupnja i karcinom kod bolesnika s utvrđenim intestinalnim tipom metaplazije u odnosu na bolesnike bez intestinalne metaplazije (0.38% naprema 0.07% godišnje,  $P < .001$ ) (122). Sukladno tome, prema smjernicama ESGE-a iz 2017. godine, uz vidljiv segment cilindričnog epitela duži od 1 cm, potrebna

je histopatološka potvrda intestinalne metaplazije za postavljanje dijagnoze Barrettovog jednjaka (113). Kod segmenta duljine manje od 1 cm radi se o nalazu nepravilne „Z“-linije, što je čest nalaz u osoba s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB) (112,123). Iako i nepravilna „Z“-linija može sadržavati intestinalnu metaplaziju, njen klinički značaj je upitan (124) te se po smjernicama ESGE-a ne preporučuje praćenje tih bolesnika (113). Osim prisutnosti intestinalne metaplazije i druge karakteristike kao što su duljina cilindričnog epitela, životne navike, genetsko nasljeđe i molekularne promjene mogu potencijalno imati učinak na razvoj maligne bolesti (112).

Progresijom metaplazije u Barrettovom jednjaku dolazi do razvoja displazije koja prethodi nastanku karcinoma. Prema zadnjoj preporuci WHO-a, displazija se dijeli u displaziju niskog i visokog stupnja (125). Prema revidiranoj Bečkoj klasifikaciji za neoplazme sluznice gastrointestinalnog trakta (126) definirano je pet kategorija u ovisnosti o prisutnosti ili odsutnosti displazije i malignoma:

1. *Bez postojanja displazije (engl. negative for dysplasia)*

Uredni ili metaplastični epitel s upalnim reaktivnim ili regenerativnim promjenama na sluznici.

2. *Neodređena displazija (engl. indefinite for dysplasia)*

Kategorija koja se koristi za slučajeve kada morfološke značajke displazije i regenerativnih i upalnih promjena nisu jasno razlučene. Bitno je da mogu biti prisutne i značajke displazije visokog stupnja.

3. *Displazija niskog stupnja (engl. low-grade dysplasia)*

Kod displazije niskog stupnja struktura žlijezda je očuvana, a dijagnoza se postavlja na temelju citološke atipije.

4. a) *Displazija visokog stupnja (engl. high-grade dysplasia) i carcinoma in situ*

Razlika displazije niskog i visokog stupnja se primarno temelji na prisutnosti strukturnih promjena žljezdanog tkiva u kombinaciji s izraženijom citološkom atipijom.

*Displazija u kriptama*

Prije bi se displazija nađena u kriptama svrstala u kategoriju 1 ili kategoriju 2, međutim prema zadnjim istraživanjima čini se da displazija u kriptama predstavlja rani stadij u razvoju displazije te da će s vremenom sigurno progredirati u displaziju (127).

*b) Adenokarcinom bez invazije podsluznice*

Za razliku od displazije visokog stupnja, kod podsluzničnog adenokarcinoma dolazi do probijanja bazalne membrane i zahvaćanja *laminae propriae* i *muscularis mucosae*.

5. *Adenokarcinom s invazijom podsluznice*

Prisutna je invazija podsluznice ili dubljih struktura, često praćena i okarakterizirana dezmozoplastičnim odgovorom strome.

## **4.2. Epidemiologija**

Podaci o prevalenciji Barrettovog jednjaka uvelike se razlikuju među istraživanjima, a zbog potrebe za endoskopijom u dijagnozi i dalje se ne može sa sigurnošću utvrditi točna prevalencija u populaciji (112). Smatra se da Barrettov jednjak nastaje kao posljedica gastroezofagealne refluksne bolesti tako da se u populaciji bolesnika s GERB-om može naći veća prevalencija (128). Prema Malfertheiner i sur. prevalencija Barrettovog jednjaka u populaciji s refluksnim simptomima iznosila je 4.9% (129). Zagari i sur. (130) te Ronkainen i sur. (131) odredili na općoj populaciji Italije i Švedske prevalencije u iznosu od 1.3% i 1.6%.

### **4.3. Etiologija, dokazi i progresija**

#### **4.3.1. Rizični čimbenici za razvoj Barrettov jednjak**

GERB, muški spol i starija životna dob su glavni rizični čimbenici za razvoj Barrettovog jednjaka. Pretilost i pušenje kao dodatni čimbenici višestruko povećavaju rizik, a značajna je i pozitivna obiteljska anamneza bolesti u prvih srodnika.

U meta-analizi koju su proveli Taylor i sur. ustanovljena je povezanost GERB-a i Barrettovog jednjaka dugog segmenta s peterostrukim povećanjem rizika (OR 4.96) i značajna povezanost GERB-a i Barrettovog jednjaka općenito (OR 2.90; 95% CI 1.86-4.54, P=0.0001) (132).

Muškarci su u odnosu na žene gotovo dvostruko više skloniji razvoju Barrettovog jednjaka (133), a starenjem rizik značajno raste i naročito je izražen u osoba starijih od 60 godina (134).

Pretilost, osobito centralni tip s povećanim omjerom struka i bokova, predstavlja značajan rizični čimbenik za nastanak Barrettovog jednjaka. Edelstein i sur. su pokazali da je rizik dvostruko veći kod bolesnika s visokim omjerom struka i bokova, (OR 2.4; 95% CI 1.4-3.9) dok procjena pretilosti preko BMI-a nije pokazala značajnu povezanost (135).

Smith i sur. utvrdili su da pušenje višestruko povećava rizik od razvoja Barrettovog jednjaka, naročito u kombinaciji s pretilošću i GERB-om (OR 51.4; 95% CI 14.1-188) (136).

Obiteljska anamneza Barrettovog jednjaka ili adenokarcinoma jednjaka u prvih ili drugih srodnika također predstavlja značajan rizičan čimbenik za razvoj Barrettovog jednjaka i adenokarcinoma jednjaka (OR 12.23, 95% CI 3.34-44.76) (137), a prema istraživanju koje su proveli Juhasz i sur. kod čak 28% prvih srodnika bolesnika s Barrettovim jednjakom ili karcinomom može se naći Barrettov jednjak (138).

### **4.3.2. Barrettov jednjak i rizik za razvoj karcinoma**

Barrettov jednjak je jedina poznata lezija koja progresijom vodi u adenokarcinom jednjaka. Prije nego što su se odredile smjernice i preporuke za praćenje i liječenje premalignih lezija i ranog karcinoma jednjaka bilo je potrebno utvrditi godišnji rizik progresije kod različitih premalignih stanja i rizičnih čimbenika (112).

Bhat i sur. proveli su istraživanje među populacijom s Barrettovim jednjakom, s ili bez intestinalne metaplazije, i utvrdili su ukupni godišnji rizik progresije u displaziju visokog stupnja ili karcinom u iznosu od 0.22% (95% CI 0.19% - 0.26%). Međutim, intestinalna metaplazija je nađena u samo 46% odabranih bolesnika te je godišnji rizik progresije u populaciji s prisutnom intestinalnom metaplazijom iznosio 0.38% (95% CI 0.31 - 0.46%) (122). Hvid-Jensen i sur., također u istraživanju nad populacijom s Barrettovim jednjakom, ali definirano s nužno prisutnom intestinalnom metaplazijom, utvrdili su godišnji rizik progresije u iznosu od 0.26% za razvoj displazije visokog stupnja i karcinoma, a 0.12% za razvoj adenokarcinoma (139).

Konačno, Desail i sur. u svojoj meta-analizi utvrdili su ukupni godišnji rizik progresije u adenokarcinom u iznosu od 0.33% za bolesnike s nedisplastičnim Barrettovim jednjakom, a 0.19% za bolesnike s Barrettovim jednjakom kratkog segmenta. Prema njihovom istraživanju među bolesnicima s nedisplastičnim Barrettovim jednjakom 1 u 300 osoba godišnje će razviti karcinom (140).

### **4.3.3. Rizični čimbenici za progresiju**

#### **4.3.3.1. Intestinalna metaplazija, duljina segmenta i displazija**

Prisutnost intestinalne metaplazije na inicijalnoj biopsiji, što je uvjet za definiciju Barrettovog jednjaka prema ESGE smjericama, značajno je povezana s većim rizikom progresije u karcinom, u usporedbi sa slučajevima bez metaplazije (0.38% godišnje prema 0.07% godišnje; HR 3.54, 95% CI 2.09 - 6.00,  $P < .001$ ) (122).

Veći broj nedavnih istraživanja upućuje na pozitivnu korelaciju duljine segmenta Barrettovog jednjaka i rizika progresije i razvoja karcinoma. Među zadnjima je istraživanje koje su proveli Hamade i sur. gdje su uspoređivali rizik progresije nedisplastičnog Barrettovog jednjaka u displaziju visokog stupnja i adenokarcinom kod bolesnika s kratkim ( $\geq 1$  cm i  $< 3$  cm) i dugim segmentom ( $\geq 3$  cm). Bolesnici s kratkim segmentom imali su značajno niži rizik od bolesnika s dugim segmentom

Barrettovog jednjaka, 0.29% prema 0.91% godišnje ( $P < 0.001$ ) za progresiju u displaziju visokog stupnja ili karcinom te 0.07% prema 0.25% godišnje ( $P = 0.001$ ) gledajući samo rizik za progresiju u karcinom. U multivarijantnoj analizi omjer ugroženosti bio je 0.32 (95% CI 0.18-0.57;  $P < .001$ ) (141).

U slučaju potvrđene displazije niskog stupnja godišnji rizik daljnje progresije značajno raste. Prema Bhat i sur., godišnji rizik razvoja karcinoma kod bolesnika s displazijom niskog stupnja iznosio je 1.40% za razliku od bolesnika bez displazije gdje je iznosio 0.17%. Omjer ugroženosti kod prisutne displazije u odnosu na bolesnike bez displazije iznosio je 5.67 (95% CI 3.77 - 8.53,  $P < .001$ ) (122). Slične rezultate dobili su Hvid-Jensen i sur. u svom istraživanju gdje je stopa incidencije adenokarcinoma iznosila 5.1 po 1000 osoba-godina kod bolesnika s prisutnom displazijom na inicijalnoj biopsiji, a 1.0 po 1000 osoba-godina kod bolesnika bez displazije (139).

Prema Srivastava i sur. proširenost displazije niskog stupnja, koju su odredili prema broju i udjelu uzetih bioptičkih uzoraka s displazijom, također je značajno povezana s rizikom progresije u adenokarcinom (142).

#### **4.3.3.2. Ostali rizični čimbenici za progresiju**

Slično kao i u razvoju Barrettovog jednjaka, muški spol, starija životna dob i pušenje značajno povećavaju rizik daljnje progresije premalignih stanja i razvoja displazije visokog stupnja i adenokarcinoma. Centralni tip pretilosti i prisutnost adenoma kolona također su mogući rizični čimbenici za progresiju (143). Bhat i sur. su pokazali da je godišnji rizik razvoja karcinoma dvostruko veći među muškarcima u odnosu na žene, 0.28% prema 0.13% (122). Coleman i sur. uspoređivali su rizik progresije među pušačima i nepušačima i pokazali su značajno povećanje rizika kod pušača neovisno o količini i periodu pušenja ( $HR=2.03$ ; 95% CI 1.29 - 3.17) (144).

#### **4.4. Endoskopija**

Prema zadnjim smjernicama ESGE-a i BSG-a za korištenje endoskopije u dijagnostici Barrettovog jednjaka preporučuje se korištenje endoskopije visoke razlučivosti (HD-WLE) zajedno s nasumičnim biopsijama prema Seattle protokolu (112,113). Rutinska primjena kromoendoskopije, virtualne kromoendoskopije i drugih naprednijih tehnika endoskopske dijagnostike se ne preporučuju zbog manjka dokaza o uspješnijem otkrivanju lezija u odnosu na HD-WLE i Seattle protokol.

Prije same endoskopske procedure preporučuje se korištenje pripravaka kao što su 4-10% otopina N-acetilcisteina, simetikon ili njihova mješavina koji djeluju kao mukolitici te tako poboljšavaju vidljivost tijekom endoskopskog pregleda (113). Basford i sur. u svom istraživanju pokazali su da korištenje pripravka mješavine N-acetilcisteina i simetikona prije endoskopskog pregleda značajno poboljšava vidljivost i smanjuje potrebu za ispiranjem tijekom endoskopije (145).

##### **4.4.1. Nove metode u endoskopskoj dijagnostici**

Sharma i sur. pokazali su u svom radu da se korištenjem NBI i nove BING klasifikacije postiže dijagnostička točnost u iznosu od preko 90% u otkrivanju i klasificiranju Barrettovog jednjaka (146). Slično njima, Subramiam i sur. pokazali su obećavajuće rezultate korištenjem BLI s obzirom na osjetljivost u iznosu od 96% u dijagnozi neoplazmi unutar Barrettovog jednjaka (147).

Više radova je pokazalo učinkovitost korištenja octene kiseline kao dodatak endoskopskom pregledu (148,149), a konačno Longcroft-Wheaton i sur. u prospektivnoj studiji pokazuju da se korištenjem octene kiseline mogu postići jednaki rezultati s deseterostrukim smanjenjem broja uzetih bioptičkih uzoraka, što je značajno u vidu isplativosti (150).

Konačno, među najzanimljivijim i obećavajućim tehnikama pojavljuje se korištenje umjetne inteligencije u sklopu endoskopskog pregleda s dijagnostičkom točnošću u iznosu od preko 90% (151–153).



## **4.5. Biopsija**

Prema zadnjim smjernicama (112,113) bioptički uzorci trebali bi se uzimati prema Seattle protokolu: prvo uzorke sa svih vidljivih lezija, a potom počevši distalno od želučanih nabora nasumične biopsije s četiri kvadranta svaka 2 cm prema proksimalno (154).

Prospektivna istraživanja provedena nakon uvođenja navedenog protokola potvrdila su značajan porast u otkrivanju ranih lezija i premalignih stanja pridržavanjem istog (155), međutim, pridržavanje protokolu nije svugdje zadovoljavajuće što uzrokuje značajno nižu stopu otkrivanja displazije (156).

### **4.5.1. Nove metode u sklopu histološke dijagnostike**

Vennalaganti i sur. pokazali su u svom radu da se korištenjem nove tehnike prikupljanja uzoraka tkiva Barrettovog jednjaka s 3D rekonstrukcijom, WATS (*wide-area transepithelial sampling*), otkriva značajno veći broj displazija visokog stupnja i adenokarcinoma u odnosu na korištenje biopsije prema standardnom protokolu (157).

S obzirom na slabu prediktivnu vrijednost progresije Barrettovog jednjaka u displaziju visokog stupnja ili karcinom individualnih markera, Davison i sur. razvili su i pokazali da se panelom različitih markera mogu uspješno prepoznati i stratificirati bolesnici s Barrettovim jednjakom u skupine s visokim i niskim rizikom daljnje progresije, što bi imalo značaja u određivanju perioda daljnjeg praćenja (158).

#### **4.6. Praćenje bolesnika bez displazije**

Prema ESGE smjernicama sve slučajeve gdje nije utvrđen intestinalni tip metaplazije pod pretpostavkom da su nasumične biopsije uzete pravilno prema Seattle protokolu, ne treba dalje pratiti jer se smatra da se radi o hijatalnoj herniji, a ne o Barrettovom jednjaku (113).

U slučaju prisutne intestinalne metaplazije bez utvrđene displazije bolesnike treba pratiti ovisno o dužini samog segmenta po shemi:(113)

- I. Kod takozvanog „ultrakratkog“ segmenta Barrettovog jednjaka (<1cm) praćenje se ne preporučuje zbog vrlo niskog rizika maligne progresije.
- II. Za maksimalnu duljinu segmenta između 1 i 3 cm preporučuje se praćenje svakih pet godina.
- III. Za maksimalnu duljinu segmenta između 3 i 10 cm preporučuje se praćenje svake 3 godine.

Kod pacijenata koji imaju duljinu segmenta dulju od 10 cm preporučuje se praćenje u centru izvrsnosti zbog većeg rizika maligne progresije i mogućnosti neotkrivene displazije (113).

Postoji razlika u smjernicama BSG-a gdje se ne uzima u obzir prisutnost intestinalne metaplazije već samo duljina segmenta Barrettovog jednjaka za određivanje perioda praćenja (112).

Profilaktične mjere liječenja, kao što je ablacija ne preporučuju se bez prisutne displazije s obzirom na niski rizik (0.3% godišnje) progresije u karcinom (113,140).

## **4.7. Praćenje bolesnika s displazijom**

Određivanje perioda praćenja i odabir liječenja bolesnika s displazijom ovisi o stupnju displazije, a preporučuje se potvrda svake novootkrivene displazije u centru izvrsnosti zbog ustanovljenog velikog udjela bolesnika kojima na ponovnom pregledu i biopsiji nije utvrđena displazija (113,159).

### **4.7.1. Neodređena displazija**

Younes i sur. pokazali su da je rizik za progresiju u karcinom kod bolesnika s dijagnozom neodređene displazije sličan onima bez displazije, ali u slučaju multifokalnih promjena na sluznici rizik je značajno veći i odgovara riziku kod displazije niskog stupnja (160).

Uzimajući u obzir da kod dijagnoze neodređene displazije mogu postojati značajke i displazije niskog ili visokog stupnja, te radove koji govore o mogućem riziku, svim pacijentima s dijagnozom neodređene displazije preporučuje se uvođenje antirefluksne terapije i ponavljanje endoskopije za 6 mjeseci. U slučaju otkrivene definitivne displazije niskog ili visokog stupnja na novom pregledu postupa se sukladno nalazima displazije, a u suprotnom se preporučuje praćenje kao kod nedisplastičnih promjena (113).

### **4.7.2. Displazija niskog stupnja**

Sve endoskopski vidljive displastične lezije, neovisno o stupnju, trebaju se, prema preporukama, ukloniti (113). S obzirom na istraživanja koja potvrđuju efikasnost i uspješnost endoskopskih tehnika terapije površinskih lezija, ESGE smjernice preporučuju korištenje endoskopskih tehnika za sve premaligne lezije i rane karcinome (161,162).

Pri nalazu displazije niskog stupnja kod nasumičnih biopsija, a bez vidljivih lezija, preporučuje se ponavljanje pregleda nakon 6 mjeseci. U slučaju potvrđene displazije preporučuje se ablacija Barrettovog jednjaka, a u slučaju negativnog nalaza preporučuje se ponavljanje pregleda nakon 12 mjeseci i ovisno o rezultatu ablacija ili praćenje po shemi nedisplastičnih lezija (113).

Jednom dijagnosticirana displazija niskog stupnja nije dovoljna indikacija za ablaciju s obzirom na to da se kod 30% bolesnika na ponovljenom pregledu ne nađu displastične

promjene (163). Suprotno tome, Duits i sur. pokazali su da uzastopna dijagnoza displazije niskog stupnja predstavlja značajan rizik za progresiju u karcinom (159).

Kao metoda izbora ablacije trenutno se preporučuje radiofrekventna ablacija (RFA) zbog najveće efikasnosti i najboljeg profila komplikacija (113,164). Prema Sharma i sur. korištenjem RFA postignuta je potpuna eradikacija displazije u preko 90% slučajeva (165), dok su Small i sur. u svom istraživanju dokazali značajno manji rizik progresije u karcinom korištenjem RFA ablacije kod bolesnika s displazijom niskog stupnja u odnosu na skupinu koja nije bila liječena ablacijom (164).

#### **4.7.3. Displazija visokog stupnja**

Jednako kao kod displazije niskog stupnja, endoskopski vidljive lezije se prema smjernicama trebaju resekirati (113).

Iako je veća učestalost rekurentnih lezija pri korištenju endoskopskih tehnika resekcije lezija u odnosu na kiruršku resekciju – do 20% bolesnika razvije metakronu leziju kroz dvije godine unutar postojećeg segmenta Barrettovog jednjaka, rekurentne lezije se mogu uspješno na daljnjim kontrolama ponovno endoskopski zbrinuti (166,167). Rezultati preglednog rada Menona i sur. pokazali su ukupni mortalitet u iznosu od 1.2% za skupinu bolesnika koja je liječena kirurški, a 0.04% za skupinu liječenu endoskopski (168). Slično njima, Zehetner i sur. također su pokazali manji morbiditet za skupinu liječenu endoskopski (169).

Konačno, zaključak je da je endoskopska resekcija terapija izbora u liječenju premalignih lezija i ranog karcinoma, te da ima prednost pred kirurškom resekcijom (170).

Pri nalazu displazije visokog stupnja kod nasumičnih biopsija bez vidljive lezije preporučuje se ponavljanje biopsije prema protokolu, a u slučaju negativnog nalaza ponovni pregled nakon 3 mjeseca. U slučaju potvrđene displazije visokog stupnja preporučuje se RFA ablacija cijelog Barrettovog jednjaka (113).

#### **4.8. Ablacija ostatnog Barrettovog jednjaka i praćenje nakon terapije**

Pouw i sur. utvrdili su da se nakon resekcije vidljive lezije kod više od 80% bolesnika mogu naći displastične promjene niskog ili visokog stupnja na drugim lokacijama unutar Barrettovog jednjaka (171). U već spomenutom istraživanju koje su proveli Pech i sur., unutar perioda od dvije godine nakon resekcije više od 20% bolesnika je razvilo metakronu leziju. Ablacija ostatnog Barrettovog jednjaka nije bila provedena (166). Konačno, Shaheen i sur. pokazali su da su stopa daljnje progresije displazije (3.6% vs. 16.3%,  $P=0.03$ ) kao i stopa povrata karcinoma (1.2% vs. 9.3%,  $P=0.045$ ) značajno manje kod bolesnika koji su uz resekciju liječeni i ablacijom cijelog Barrettovog jednjaka (172).

Sukladno navedenim radovima, nakon resekcije svake vidljive premaligne lezije ili ranog karcinoma preporučuje se učiniti potpunu ablaciju, a metoda izbora je RFA (113).

#### **4.9. Kemoprevencija i antirefluksna terapija**

Svim bolesnicima s Barrettovim jednjakom preporučuje se uvođenje terapije inhibitorima protonske pumpe budući da istraživanja ukazuju na smanjenje rizika progresije u displaziju i karcinom pri liječenju agresivnom antirefluksnom terapijom (173,174). U istraživanju koje su proveli El-Serag i sur. omjer ugroženosti za razvoj displazije kod bolesnika kojima je uvedena terapija PPI u odnosu na bolesnike bez terapije bio je 0.25 (95% CI 0.13-0.47,  $P < 0.0001$ ) (173). Slične rezultate dobili su i Nguyen i sur. s omjerom šansi 0.43 (95% CI 0.21 - 0.83) za bolesnike s terapijom PPI u odnosu na bolesnike bez terapije (174).

Postoji mogućnost kirurškog zahvata u svrhu antirefluksne terapije, no rezultati nisu pokazali značajnu razliku u smanjenju rizika za razvoj karcinoma u bolesnika liječenih ovom metodom u odnosu na bolesnike liječene farmakološki (175).

#### **4.10. Rano otkrivanje i isplativost probira**

Iako se ne preporučuje probir za otkrivanje Barrettovog jednjaka u općoj populaciji, bolesnicima s dugotrajnim simptomima GERB-a i dodatnim drugim rizičnim čimbenicima, kao što su dob iznad 50 godina, muški spol, pretilost i prvi srodnik s anamnezom adenokarcinoma jednjaka može se preporučiti endoskopski probir (113). Razvojem novih metoda koje se ne temelje na endoskopiji, kao što je Cytosponge, postoji mogućnost poboljšanja isplativosti provođenja probira u općoj populaciji (176–178).

## 5. ZAKLJUČAK

Karcinomi jednjaka i želuca uzroci su značajnog mortaliteta i velikog opterećenja zdravstvenog sustava u svijetu. Iako se praćenjem i pravodobnim liječenjem bolesnika s premalignim lezijama značajno poboljšava njihovo preživljenje, činjenica je da i dalje veliku većinu slučajeva karcinoma i jednjaka i želuca čine novootkriveni karcinomi. Zbog toga je prognoza i dalje vrlo loša. Unaprijeđenjem i uvođenjem novih metoda endoskopske i histološke dijagnostike kao što su virtualna kromoendoskopija, endoskopija praćena umjetnom inteligencijom i druge, omogućuje se otkrivanje većeg broja bolesnika s premalignim lezijama i poboljšanje krajnjeg ishoda. Kod karcinoma želuca postoje novi radovi koji ukazuju na moguću isplativost provođenja probira u određenim okolnostima, kao za primjer provođenje gastrokopije zajedno s kolonoskopijom u sklopu probira na karcinom kolona. Kod karcinoma jednjaka još ne postoje radovi koji bi ukazivali na isplativost uključivanja endoskopije u svrhu probira, međutim postoje istraživanja koja rade na novim metodama i tehnikama gdje bi se uzorci tkiva uzimali bez potrebe za endoskopijom, kao što je Cytosponge. Unatoč navedenim mogućnostima, i dalje je potrebno raditi na otkrivanju dodatnih rizičnih čimbenika koji bi stratificirali populaciju prema riziku što bi omogućilo provođenje probira nad ciljanom populacijom i u konačnici bilo isplativo.

## **6. Zahvale**

*Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Nevenu Baršiću na prilici za pisanje ovog diplomskog rada i na svim savjetima i pomoći u pisanju istog.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji, majci Sanji i ocu Mladenu na neizmjerljivoj ljubavi i podršci tijekom cijelog studija, sestrama Sari, Pauli, Mihaeli i Klari Riti na pokazanoj ljubavi i što su uvijek bile tu za mene.*

*Najveće hvala Lindi koja mi je bila u svakom trenutku oslonac, na ogromnoj pomoći sve ove godine i bez koje ništa ne bi bilo isto.*

*Zahvaljujem i svojim prijateljima, kolegama i kolegicama na pomoći, podršci i svim lijepim trenucima.*



## 7. Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Glibo M, et al. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. (44):37.
3. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):487–90.
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–9.
5. Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, Louw JA. Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* *vacA* and *cagA* genes: association with gastroduodenal disease in South Africa? *Gut*. 1999 Oct;45(4):499–502.
6. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep 1;94(9):2373–9.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
8. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 4]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#references](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references)
9. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365–88.
10. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992 Dec 1;52(24):6735–40.
11. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jun;36(5 Suppl):S29-36; discussion S61-62.
12. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):201–9.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, For The International Workshop on t. Histological Classification of Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection: An Agreement at Last? *Helicobacter*. 1997 Jul;2:17–24.

14. Nieuwenburg SAV, Mommersteeg MC, Eikenboom EL, Yu B, den Hollander WJ, Holster IL, et al. Factors associated with the progression of gastric intestinal metaplasia: a multicenter, prospective cohort study. *Endosc Int Open*. 2021 Mar;9(3):E297–305.
15. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):784–9.
16. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):187–94.
17. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5903–11.
18. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2016 Jan;19(1):166–75.
19. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414–23.
20. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1239–46.
21. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe T, Nakagawa Y, Mizukami K, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion*. 2012;85(2):126–30.
22. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Uchida M, Abe T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2012 Apr;47(4):394–403.
23. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Feb;47(3):380–90.
24. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012 Jan;75(1):39–46.
25. Choi J, Kim SG, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 May;12(5):793-800.e1.

26. Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, et al. Helicobacter pylori Eradication for Prevention of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *J Korean Med Sci.* 2015 Jun;30(6):749–56.
27. Jung DH, Kim JH, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Helicobacter pylori Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0124725.
28. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1085–95.
29. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, 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 Apr;134(4):945–52.
30. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015 Jul 27;351:h3867.
31. Li D, Bautista MC, Jiang SF, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1104–13.
32. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(9):1042–50.
33. Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, Nakamura T, Masuyama A, Zuiki T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion.* 2015;91(1):30–6.
34. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc.* 2016 Oct;84(4):618–24.
35. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):856–65.
36. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of Gastric Cancer Among Patients With Intestinal Metaplasia of the Stomach in a US Integrated Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016 Oct;14(10):1420–5.
37. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012 Mar 15;4(3):30–6.
38. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, Alvisi C, Perego M, Trespi E, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006 Nov;37(11):1489–97.

39. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe H, Sato R, Ogawa R, et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Nov;48(11):1249–56.
40. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Nam BH, Kim CG, Lee JY, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38(10):1292–302.
41. Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 7;22(13):3670–8.
42. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2018 Jul;21(4):579–87.
43. Tsai YC, Hsiao WH, Yang HB, Cheng HC, Chang WL, Lu CC, et al. The corpus-predominant gastritis index may serve as an early marker of *Helicobacter pylori*-infected patients at risk of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(10):969–78.
44. Hollander WJ den, Holster IL, Hoed CM den, Capelle LG, Tang TJ, Anten MP, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2019 Apr 1;68(4):585–93.
45. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):e60-70.
46. Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Fatemi SR, Maserat E, Zali MR. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(11):3117–20.
47. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):237–42.
48. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(12):1451–9.
49. Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, et al. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2013 Sep;463(3):391–9.
50. Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, Sanpavat A, Chaithongrat S, Mahachai V, et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(1):40–5.
51. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut*. 2009 Jan;58(1):16–23.
52. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*

Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012 Jan;21(1):20–38.

53. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1023–32.
54. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, Bonet C, Berdasco M, López C, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;31(5):953–8.
55. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer*. 2018 Oct 1;143(7):1671–7.
56. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):693–702.
57. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Dec;13(13):2282-2289.e1-4.
58. Kuipers EJ. Pernicious Anemia, Atrophic Gastritis, and the Risk of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Dec;13(13):2290–2.
59. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Feb;37(4):375–82.
60. Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut*. 1993 Jan;34(1):28–32.
61. Armbrrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, Menon GG, Cotton PB. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut*. 1990 Oct;31(10):1105–9.
62. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, Ferraro G, Di Giulio E, Delle Fave G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest Endosc*. 2001 Apr;53(4):443–8.
63. Leung WK, Lin SR, Ching JYL, To KF, Ng EKW, Chan FKL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1244–9.
64. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Jan;23(1):28–36.
65. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2017 Nov 15;141(10):1950–62.

66. Kim K, Chang Y, Ahn J, Yang HJ, Jung JY, Kim S, et al. Smoking and Urinary Cotinine Levels Are Predictors of Increased Risk for Gastric Intestinal Metaplasia. *Cancer Res.* 2019 Feb 1;79(3):676–84.
67. Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1992 Aug 19;84(16):1261–6.
68. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, Gawron AJ, Morgan DR, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2020 Feb;158(3):732-744.e16.
69. Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med.* 1956 Apr 5;254(14):641–4.
70. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology.* 1995 Mar;108(3):917–24.
71. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee BH, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci.* 2010 May;55(5):1364–75.
72. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy.* 2003 Nov;35(11):946–50.
73. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc.* 1990 Oct;36(5):544–5.
74. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;26(6):594–601.
75. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy.* 2016 Aug;48(8):723–30.
76. Ang TL, Pittayanon R, Lau JYW, Rerknimitr R, Ho SH, Singh R, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;27(12):1473–8.
77. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy.* 2007 Mar;39(3):202–7.
78. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter.* 2009 Feb;14(1):12–21.

79. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Arisawa T, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2009 Aug;70(2):246–53.
80. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;31(9):1539–45.
81. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Oct;48(10):1108–17.
82. Dutta AK, Sajith KG, Pulimood AB, Chacko A. Narrow band imaging versus white light gastroscopy in detecting potentially premalignant gastric lesions: a randomized prospective crossover study. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol.* 2013 Jan;32(1):37–42.
83. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology.* 2011 Dec;141(6):2017-2025.e3.
84. Xirouchakis E, Laoudi F, Tsartsali L, Spiliadi C, Georgopoulos SD. Screening for gastric premalignant lesions with narrow band imaging, white light and updated Sydney protocol or both? *Dig Dis Sci.* 2013 Apr;58(4):1084–90.
85. Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, Lane C, Dias-Silva D, Sahakian A, et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc.* 2017 Nov;86(5):857–65.
86. Lage J, Pimentel-Nunes P, Figueiredo PC, Libanio D, Ribeiro I, Jacome M, et al. Light-NBI to identify high-risk phenotypes for gastric adenocarcinoma: do we still need biopsies? *Scand J Gastroenterol.* 2016 Apr 2;51(4):501–6.
87. Mao XY, Xu SF, Liu Q, Jiang JX, Zhang HH, Sang HM, et al. Anatomical predilection of intestinal metaplasia based on 78,335 endoscopic cases. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2016 Apr;22(2):154–60.
88. Kim YI, Kook MC, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Joo J, et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter.* 2017 Dec;22(6).
89. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Funka K, Kikuste I, et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;26(5):510–3.
90. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(4):424–31.
91. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2014 Apr;464(4):403–7.

92. Varbanova M, Wex T, Jechorek D, Röhl FW, Langner C, Selgrad M, et al. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol*. 2016 Jan;69(1):19–25.
93. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004;11(3):141–7.
94. Huang Y kai, Yu J chun, Kang W ming, Ma Z qiang, Ye X, Tian S bo, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015 Nov 10;10(11):e0142080.
95. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*. 1999 May;44(5):693–7.
96. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Oct;46(7):657–67.
97. Leja M, Kupcinskis L, Funka K, Sudraba A, Jonaitis L, Ivanauskas A, et al. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci*. 2011;56(2):145–50.
98. Yoshida T, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer*. 2014 Mar 15;134(6):1445–57.
99. Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Gonçalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*. 2014 Dec;19(6):425–36.
100. Zhou HJ, Dan YY, Naidoo N, Li SC, Yeoh KG. A cost-effectiveness analysis evaluating endoscopic surveillance for gastric cancer for populations with low to intermediate risk. *PloS One*. 2013;8(12):e83959.
101. Wu JT, Zhou J, Naidoo N, Yang WY, Lin XC, Wang P, et al. Determining the cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric cancer in patients with precancerous lesions. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Dec;12(4):359–68.
102. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013 Oct;18(5):325–37.
103. Chang HS, Park EC, Chung W, Nam CM, Choi KS, Cho E, et al. Comparing endoscopy and upper gastrointestinal X-ray for gastric cancer screening in South Korea: a cost-utility analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(6):2721–8.
104. Cho E, Kang MH, Choi KS, Suh M, Jun JK, Park EC. Cost-effectiveness outcomes of the national gastric cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(4):2533–40.



105. Yeh JM, Hur C, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Cost-Effectiveness of Treatment and Endoscopic Surveillance of Precancerous Lesions to Prevent Gastric Cancer. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2941–53.
106. Gupta N, Bansal A, Wani SB, Gaddam S, Rastogi A, Sharma P. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 Sep;74(3):610-624.e2.
107. Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United Eur Gastroenterol J*. 2018 Mar;6(2):192–202.
108. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020 Dec;13(6):1010–21.
109. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):7933–43.
110. Eloubeidi MA, Mason AC, Desmond RA, El-Serag HB. Temporal trends (1973-1997) in survival of patients with esophageal adenocarcinoma in the United States: a glimmer of hope? *Am J Gastroenterol*. 2003 Jul;98(7):1627–33.
111. Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VEPP, van Heijningen EB, Aragonés N, et al. Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol*. 2014 Mar;109(3):336–43; quiz 335, 344.
112. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan;63(1):7–42.
113. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 Jan 25;49(02):191–8.
114. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2012 Oct;92(5):1077–87.
115. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5 Suppl 15):2–8.
116. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009 Aug 1;125(3):491–524.
117. Wang GQ. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 2005 Feb 1;54(2):187–92.
118. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery*. 1970 Jul;68(1):209–16.

119. Glickman JN, Spechler SJ, Souza RF, Lunsford T, Lee E, Odze RD. Multilayered epithelium in mucosal biopsy specimens from the gastroesophageal junction region is a histologic marker of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg Pathol*. 2009 Jun;33(6):818–25.
120. Takubo K, Aida J, Naomoto Y, Sawabe M, Arai T, Shiraishi H, et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009 Jan;40(1):65–74.
121. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Nov;42(11):1271–4.
122. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 6;103(13):1049–57.
123. Kim JB, Shin SR, Shin WG, Choi MH, Jang HJ, Kim KO, et al. Prevalence of minimal change lesions in patients with non-erosive reflux disease: a case-control study. *Digestion*. 2012;85(4):288–94.
124. Dickman R, Levi Z, Vilkin A, Zvidi I, Niv Y. Predictors of specialized intestinal metaplasia in patients with an incidental irregular Z line. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;22(2):135–8.
125. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1988 Feb;19(2):166–78.
126. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000 Aug;47(2):251–5.
127. Coco DP, Goldblum JR, Hornick JL, Lauwers GY, Montgomery E, Srivastava A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of crypt dysplasia in Barrett esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jan;35(1):45–54.
128. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1670–7.
129. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut*. 2005 Jun;54(6):746–51.
130. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1354–9.
131. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1825–31.

132. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1729, 1730–7; quiz 1738.
133. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 1;162(11):1050–61.
134. Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Apr;104(4):834–42.
135. Edelstein ZR, Farrow DC, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):403–11.
136. Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, Gotley DC, Webb PM, Green AC, et al. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Nov;14(11 Pt 1):2481–6.
137. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*. 2002 Sep;51(3):323–8.
138. Juhasz A, Mittal SK, Lee TH, Deng C, Chak A, Lynch HT. Prevalence of Barrett esophagus in first-degree relatives of patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;45(10):867–71.
139. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1375–83.
140. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012 Jul;61(7):970–6.
141. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, Vennalaganti P, Gaddam S, Spaander MCW, et al. Lower Annual Rate of Progression of Short-Segment vs Long-Segment Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 Apr;17(5):864–8.
142. Srivastava A, Hornick JL, Li X, Blount PL, Sanchez CA, Cowan DS, et al. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):483–93; quiz 694.
143. Kambhampati S, Tieu AH, Luber B, Wang H, Meltzer SJ. Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2020 Mar 17;10(1):4899.
144. Coleman HG, Bhat S, Johnston BT, McManus D, Gavin AT, Murray LJ. Tobacco smoking increases the risk of high-grade dysplasia and cancer among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2012 Feb;142(2):233–40.
145. Basford PJ, Brown J, Gadeke L, Fogg C, Haysom-Newport B, Ogollah R, et al. A randomized controlled trial of pre-procedure simethicone and N-acetylcysteine to

- improve mucosal visibility during gastroscopy – NICEVIS. *Endosc Int Open*. 2016 Nov;4(11):E1197–202.
146. Sharma P, Bergman JJGHM, Goda K, Kato M, Messmann H, Alsop BR, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):591–8.
  147. Subramaniam S, Kandiah K, Schoon E, Aepli P, Hayee B, Pischel A, et al. Development and validation of the international Blue Light Imaging for Barrett's Neoplasia Classification. *Gastrointest Endosc*. 2020 Feb;91(2):310–20.
  148. Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, Longcroft-Wheaton G, Bassett P, Repici A, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2018 Dec;67(12):2085–91.
  149. Tholloor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2014 Sep;80(3):417–24.
  150. Longcroft-Wheaton G, Fogg C, Chedgy F, Kandiah K, Murray L, Dewey A, et al. A feasibility trial of Acetic acid-targeted Biopsies versus nontargeted quadrant biopsies during Barrett's surveillance: the ABBA trial. *Endoscopy*. 2020 Jan;52(1):29–36.
  151. de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, van der Putten J, van der Sommen F, Boers TG, et al. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2020 Jun;91(6):1242–50.
  152. Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza Jr. LA, et al. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2020 Apr;69(4):615–6.
  153. Abdelrahim M, Saiko M, Masaike Y, Ohtsuka S, Hossain E, Arndtz S, et al. Artificial intelligence using convolutional neural networks for detection of early Barrett's Neoplasia. In: *Oral [Internet]*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2021 [cited 2022 Jun 26]. p. A3.2-A4. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-bsg-campus.6>
  154. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1152–7.
  155. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJ, Burnham WR. Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2001 Sep;46(9):1892–8.
  156. Abrams JA, Kapel RC, Lindberg GM, Saboorian MH, Genta RM, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Jul;7(7):736–42; quiz 710.

157. Vennalaganti PR, Kaul V, Wang KK, Falk GW, Shaheen NJ, Infantolino A, et al. Increased detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia using wide-area trans-epithelial sampling: a multicenter, prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2018 Feb;87(2):348–55.
158. Davison JM, Goldblum J, Grewal US, McGrath K, Fasanella K, Deitrick C, et al. Independent Blinded Validation of a Tissue Systems Pathology Test to Predict Progression in Patients With Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):843–52.
159. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJW, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut.* 2015 May;64(5):700–6.
160. Younes M, Lauwers GY, Ertan A, Ergun G, Verm R, Bridges M, et al. The significance of "indefinite for dysplasia" grading in Barrett metaplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Apr;135(4):430–2.
161. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015 Sep;47(9):829–54.
162. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut.* 2017 May;66(5):783–93.
163. Phoa KN, van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Rangunath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Mar 26;311(12):1209–17.
164. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A, Abrams JA, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology.* 2015 Sep;149(3):567-576.e3; quiz e13-14.
165. Sharma VK, Jae Kim H, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):310–7.
166. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008 Sep;57(9):1200–6.
167. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007 Jan;65(1):3–10.
168. Menon D, Stafinski T, Wu H, Lau D, Wong C. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy. *BMC Gastroenterol.* 2010 Sep 27;10:111.

169. Zehetner J, DeMeester SR, Hagen JA, Ayazi S, Augustin F, Lipham JC, et al. Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):39–47.
170. Bennett C, Vakil N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):336–46.
171. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, Sondermeijer CM, Ten Kate FJ, Fockens P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 Jan;8(1):23–9.
172. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *N Engl J Med*. 2009 May 28;360(22):2277–88.
173. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebler M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2004 Oct;99(10):1877–83.
174. Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, Stein D, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 Dec;7(12):1299–304.
175. Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):291–8.
176. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, Maroni R, Muldrew B, Debiram-Beecham I, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Aug 1;396(10247):333–44.
177. Moinova HR, LaFramboise T, Lutterbaugh JD, Chandar AK, Dumot J, Faulx A, et al. Identifying DNA methylation biomarkers for non-endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Sci Transl Med*. 2018 Jan 17;10(424):eaao5848.
178. Iyer PG, Taylor WR, Johnson ML, Lansing RL, Maixner KA, Hemminger LL, et al. Accurate Nonendoscopic Detection of Barrett's Esophagus by Methylated DNA Markers: A Multisite Case Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 Aug;115(8):1201–9.

## **8. Životopis**

Petar Vrkić, rođen 4. veljače 1998. godine.

### **Edukacija**

2004. – 2012. Osnovna škola Kamen-Šine, Split

2012. – 2016. III. Gimnazija u Splitu

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **Osobne vještine**

Materinski jezik: Hrvatski

Ostali jezici: Engleski

### **Dodatne informacije**

Demonstrator na Katedri za Internu medicinu i Katedri za fiziku.

Sudjelovao na radionicama hitne pomoći Zavoda za hitnu medicinu KZZ.