

# **Doporučení Evropské společnosti pro gastrointestinální endoskopii (ESGE guidelines): Doporučené postupy pro péči o pacienty s prekancerózními stavy a lézemi v žaludku (MAPS)**

Uvedený dokument je doslovným překladem oficiálního dokumentu European Society of Gastrointestinal Endoscopy :

**Dinis-Ribeiro M et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44: 74-94**

Originál dokumentu je dostupný na internetu zde: <http://www.esge.com/esge-guidelines.html>

**Překlad byl zpracován na žádost výboru Endoskopické sekce České gastroenterologické společnosti**



**Informace a postupy, uvedené v tomto dokumentu, nejsou právně závazné na území České republiky a měly by sloužit pouze jako informační zdroj pro zlepšování kvality endoskopie.**

Autoři překladu:

MUDr. Jan Gregar, II. Interní klinika - gastro-enterologická a hepatologická FN Olomouc  
MUDr. Přemysl Falt, Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, a.s.

Datum publikace překladu:

6.7. 2013

## **Doporučené postupy pro péči o pacienty s prekancerózními stavy a lézemi v žaludku (MAPS)**

Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)

M. Dinis-Ribeiro, M. Areia, A. C. de Vries, R. Marcos-Pinto, M. Monteiro-Soares, A., O'Connor, C. Pereira, P. Pimentel-Nunes, R. Correia, A. Ensari, J. M. Dumonceau, J. C. Machado, G. Macedo, P. Malfertheiner, T. Matysiak-Budnik, F. Megraud, K. Miki, C. O'Morain, R. M. Peek, T. Ponchon, A. Ristimaki, B. Rembacken, F. Carneir, E. J. Kuipers

Atrofická gastritida, intestinální metaplázie a dysplázie sliznice žaludku jsou běžné a jsou spojeny se zvýšeným rizikem pro vznik karcinomu žaludku. Při absenci doporučených postupů existují široké rozdíly v péči o pacienty s těmito premaligními stavy. Z tohoto důvodu ESGE (Evropská společnost gastrointestinální endoskopie), EHSg (Evropská společnost pro studium Helicobacteru, ESP (Evropská patologická společnost) a SPED (Portugalská endoskopická společnost) vytvořily společně doporučené postupy na podkladě evidence-based medicine (EBM) pro péči o pacienty s prekancerózami žaludku. Toto doporučení bylo vytvořeno multidisciplinární skupinou 63 odborníků z 24 zemí na základě on-line hlasování a setkání v červnu 2011 v portugalském Portu. Tyto guidelines zdůrazňují zvyšující se riziko rakoviny u pacientů s žaludeční atrofií a metaplazií žaludeční sliznice, dále nutnost odpovídajícího stagingu v případě vysokého stupně dysplázie, a v neposlední řadě nutnost zaměřit se na léčbu a sledování těchto pacientů.

### **1. Úvod**

Karcinom žaludku je stále významným celosvětovým problémem. Ke vzniku intestinálního typu karcinomu žaludku dochází známou sekvencí dobře definovaných prekursorů: zánět - metaplázie - dysplázie – karcinom [1]. Je známo, že vyhledání a sledování pacientů s těmito riziky vzniku malignity může vést k časně diagnostice karcinomu žaludku. Jde o opravdu důležité opatření prevence úmrtí na karcinom žaludku, a to celosvětově. Přestože jde o prekancerózy, které se vyskytují zcela běžně v denní praxi, tak neexistují žádná mezinárodní doporučení jak k těmto jedincům přistupovat a jak je sledovat. To vede k různorodému přístupu k těmto pacientům a v důsledku k selhání v diagnostice léčitelných forem či stadií karcinomu žaludku. Standardizace by byla jednak v zájmu pacientů, a jednak by mohlo dojít ke snížení nákladů na péči a léčbu o pacienty s vysokým rizikem.

Rozsah a klíčové otázky

Diagnostika, léčba a sledování pacientů s atrofickou gastritidou, intestinální metaplazií nebo dysplazií žaludku jsou hlavní body k těmto otázkám:

Jaký je optimální diagnostický přístup k pacientům s prekancerózou žaludku?

Kteří z pacientů jsou vystaveni vyššímu riziku a kteří budou mít prospěch z časně diagnostiky karcinomu žaludku?

Měli by tito pacienti být farmakologicky léčeni s cílem snížit riziko vzniku rakoviny žaludku? A pokud ano, jsou tato opatření cenově efektivní?

## 2. Metodika

Tato doporučení vznikla v souladu s protokolem AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [2].

### 2.1 Výběr pracovní skupiny

V květnu roku 2010 byli jménem společností ESGE, SPED, EHSO a ESP vybráni tři autoři (Dinis-Ribeiro, Kuipers a Carneiro), kteří sestavili panel evropských gastroenterologů a patologů, včetně klinických odborníků a mladých výzkumných pracovníků (školených v problematice EBM a ve vyhledávání v literatuře). Tento panel odborníků se setkal v říjnu 2010 v Barceloně a dohodli se na metodice zpracování problematiky. Panel odborníků dále pracoval v jednotlivých skupinách, prováděl systematické hledání důkazů, zhodnocení současného stavu a současných doporučení. Následně zástupci jednotlivých evropských národních společností pro digestivní endoskopii a patologii, a jednotliví členové (viz Appendix) hodnotili použitelnost těchto zjištění a dat. Byla provedena 2 online hlasování k připomínkování a následně zasedání v červnu 2011 v portugalském Portu.

Celkem přispělo 63 účastníků (v online hlasování 63 a při zasedání v Portu 45 účastníků). Účastníci byli z Běloruska, Belgie, Brazílie, Číny, Chile, Finska, Francie, Německ, Iráki, Irska, Itálie, Jordánska, Lotyšska, Malty, Portugalska, Rumunska, Ruska, Slovenska, Súdánu, Švýcarska, Nizozemska, Turecka, Velké Británie a USA. Navíc bylo i zastoupení z 9 národních odborných společností (Německo, Jordánsko, Lotyšsko, Portugalsko, Rumunsko, Rusko, Slovensko, Švýcarsko a Nizozemsko).

### 2.2 Rešerše

Bylo použito vyhledávání literatury s pomocí PubMed až do listopadu 2010. Vždy malá pracovní skupina z panelu odborníků řešila daný problém a výsledky byly hodnoceny celým panelem odborníků.

### 2.3 Třídění důkazů

Každá pracovní skupina hodnotila úroveň kvality dostupných důkazů a sílu doporučení, s použitím systému GRADE a SIGN. (GRADE - Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation [3, 4], SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [5]). Panel odborníků kladl důraz hlavně na výsledky z randomizovaných klinických studií (RCT) a provedené meta-analýzy. Každá práce byla individuálně hodnocena dvěma odborníky, kteří používali výše uvedenou metodologii. Rozporuplné výsledky byly vždy diskutovány celým panelem odborníků. Tabulky s hodnocením jednotlivých rukopisů jsou k dispozici na vyžádání.

Pracovní skupina každou otázku (téma) shrnula s ohledem na množství, kvalitu a konzistenci důkazů (dat), byla diskutována i validita studií a zda jsou závěry studií aplikovatelné na vybranou populaci,

které se guidelines týkají. Pracovní skupina zaznamenala celkovou úroveň důkazů ke klíčovým otázkám tématu a vypracovala guideliney, které se klíčových otázek týkají. Je důležité zdůraznit, že důraz je kladen na sílu důkazů.

Dalšími faktory, které ovlivnily doporučení byly: (i) jakékoli důkazy o potenciálním poškození pacientů při implementaci doporučených postupů (ii) klinický dopad na cílovou populaci a dopad na spotřebu zdrojů, (iii) zda a do jaké míry mohou doporučení zvýhodnit nebo znevýhodnit některou z populací pacientů (iv) možnosti a překážky týkající se zavedení doporučení v denní klinické praxi.

Tab. 1: Stupeň důkazů dle SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<b>1++</b>	Vysoce kvalitní meta-analýzy, systematické review z RCT nebo RCT s velmi nízkým rizikem bias
<b>1+</b>	Dobře zpracované meta-analýzy, systematické review z RCT nebo RCT s nízkým rizikem bias
<b>1-</b>	Meta-analýzy, systematické review z RCT nebo RCT s vysokým rizikem bias
<b>2++</b>	Vysoce kvalitní systematické review case-control nebo kohortových studií nebo vysoce kvalitní case-control nebo kohortových studií s velmi nízkým rizikem chyb
<b>2+</b>	Dobře zpracované case-control nebo kohortové studie s nízkým rizikem chyb
<b>2-</b>	Case-control nebo kohortové studie s vysokým rizikem chyb
<b>3</b>	Neanalytické studie, kasuistiky
<b>4</b>	Názor odborníka

RCT – randomized controlled trial

Tab. 2: Úroveň doporučení dle SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<b>A</b>	Nejméně jedna meta-analýza, systematické review nebo RCT 1++ aplikovaná na cílovou populaci nebo systematické review RCT nebo důkazů vycházejících ze studií hodnocených 1+
<b>B</b>	Důkazy vycházející ze studií hodnocených 2++ nebo zobecněné důkazy ze studií hodnocených 1+ nebo 1++
<b>C</b>	Důkazy vycházející ze studií hodnocených 2+ nebo zobecněné důkazy ze studií hodnocených 2++
<b>D</b>	Stupeň důkazů 3 a 4 nebo zobecněné důkazy ze studií hodnocených 2+

## 2.4 Proces konsensu a použitelnost

Byl použit kombinovaný přístup při tvorbě konečné verze doporučených postupů. Jednak online konzultace a následně závěrečné setkání v červnu 2011 v portugalském Portu. On-line dotazníky (Med-Quest) byly vytvořeny tak, aby účastníci mohli hlasovat anonymně. V prvním kole byl panel odborníků dotazován k hlasování o tom, zda souhlasí s návrhem guidelinů. Ve druhém kole pak hlasoval panel odborníků ale i odborníci z národních společností nejen o samotných doporučeních, ale i použitelnosti v praxi. Všichni zúčastnění měli v této fázi souhrn všech literárních odkazů. Závěrečná diskuse proběhla v červnu 2011 v Portu během jednodenní konsensuální konference, kdy byly údaje prezentovány a diskutovány. Zde následovalo další hlasování a finalizace doporučení (hlasování použilo 6-bodovou stupnici: a - silný souhlas; b - mírný souhlas; c - jen souhlas, d - jen nesouhlas, e – mírný nesouhlas, f – silný nesouhlas. Před hlasováním bylo dohodnuto, že návrh bude akceptován pokud více než 75% zúčastněných zvolí a, b nebo c.). Mimo to, ve druhém kole hlasování byli zúčastnění zvlášť dotazováni na použitelnost doporučení v jejich zemi (pokud to bylo relevantní).

## 2.5 Reporting

Tento rukopis shrnuje výsledky celého procesu a byl revidován všemi účastníky. Všichni členové ESGE a národních společností byli navíc požádáni, aby zaslali případné příspěvky.

Výsledky jsou prezentovány jako podíl voličů, kteří souhlasí s prohlášením. On-line výsledky hlasování jsou uvedeny v nezměněné podobě. Pro ty výsledky, které byly nově odhlasovány na setkání v Portu, jsou prezentovány ve finální podobě.

## 3. Výsledky

### 3.1 Shrnutí doporučení

Konvenční endoskopie v bílém světle nemůže přesně rozlišit a diagnostikovat preneoplastické léze žaludeční sliznice (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B). Chromoendoskopie se zvětšením nebo NBI (narrow band imaging) endoskopie se zvětšením nebo bez zvětšení může zlepšovat diagnostiku těchto lézí. (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení B). Navíc jsou třeba minimálně čtyři bioptické vzorky z oblasti proximálního a distálního žaludku, z malé i velké křivatury, k posouzení premaligních lézí žaludku (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C).

Způsob odečítání histologie, tedy histopatologický staging (např. OLGA - operative link for gastritis a OLGIM - operative link for gastric intestinal metaplasia), může být užitečný pro identifikaci podskupin pacientů s rizikem progresu do karcinomu žaludku (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení C), hlavně pro ty podskupiny, které mají rozsáhlé slizniční změny (atrofie a/nebo intestinální metaplázie v oblasti antra a těla).

Pro hladinu sérového pepsinogenu jako indikátoru prekancerózy je účastníky referována jen malá potenciaální použitelnost, přesto má doporučení k použití (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení C). Stejně tak sérologie na přítomnost *Helicobacter pylori* (zřejmě třídy IgG a IgA, pozn. překladatele)

může být užitečná v predikci jedinců s vysokým rizikem (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení C). Kromě přítomnosti pozitivní rodinné anamnezy rakoviny žaludku (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B), nemají věk, pohlaví, faktory virulence *Helicobacter pylori* ani hostitelovy genetické variace větší váhu při změně doporučení (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D). Pacienti s rozsáhlou atrofii a/nebo rozsáhlou intestinální metaplázií by měli být endoskopicky sledováni (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B) každé 3 roky (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D). Zde jsou ale potřeba další studie, které odhadnou efektivitu takového sledování (stupeň důkazu 1, úroveň doporučení B). Pacienti s mírnou až středně těžkou atrofii a/nebo intestinální metaplázií postihující pouze antrum žaludku nemusí být sledováni (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D). Pokud zjistíme přítomnost *Helicobacter pylori*, měla by být provedena eradikace ke snížení rizika vzniku high grade dysplazie nebo karcinomu (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B). V současné době není u užívání inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) nebo užívání potravinových doplňků s antioxidanty (kyselina askorbová a beta-karoten) potvrzen vliv na snížení rizika progresu žaludečních prekanceróz (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B). Pacienti s potvrzenou dysplázií ovšem bez viditelné léze při endoskopickém vyšetření by měli být pečlivě endoskopicky sledováni. První kontrola by měla následovat co nejdříve po zjištění dysplazie, další kontroly potom v intervalu 6-12 měsíců, nejpozději do 12 měsíců (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C). U pacientů s prokázanou dysplázií nebo karcinomem v endoskopicky viditelné lézi by měl být proveden staging a měli by podstoupit resekci (endoskopicky, chirurgicky, pozn. překladatele).

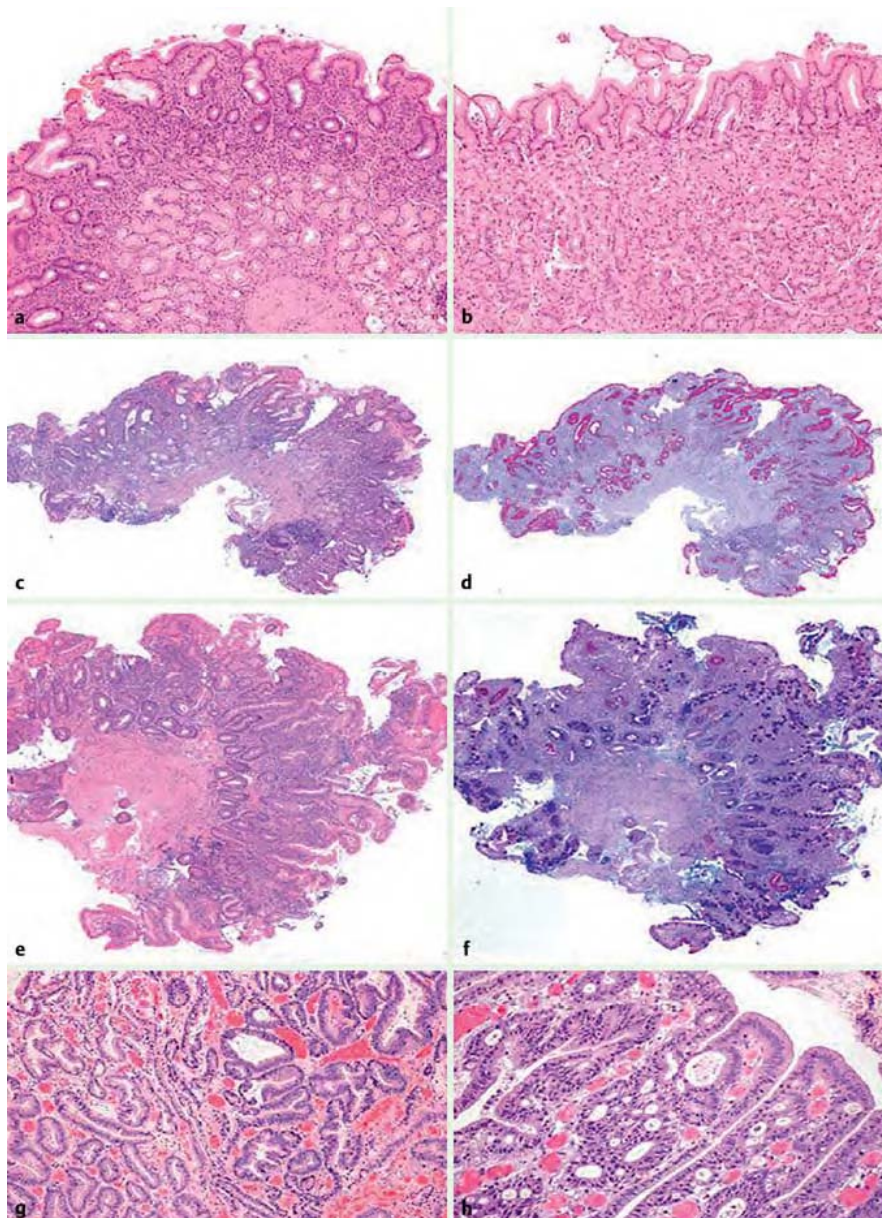
### 3.2 Definice a výstupy pro prevenci

#### 3.2.1 Žaludeční karcinogeneze

1. *Pacienti s chronickou atrofickou gastritidou nebo s intestinální metaplázií by měli být považováni za pacienty s vyšším rizikem pro vznik adenokarcinomu žaludku* (hlasování: souhlasilo 96%, volilo: a 68%, b 18%, c 10%, d 2%, e 2%)
2. *High grade dysplázie a invazivní karcinom by měly být považovány za výstupy, kterým bychom měli prevencí u pacientů s chronickou atrofickou gastritidou nebo s intestinální metaplázií zabránit* (hlasování: souhlasilo 96%, volilo: a 72%, b 14%, c 10%, d 4%)
3. *Pacienti s endoskopicky viditelnými změnami při high grade dysplázii nebo karcinomu by měly být podstoupit staging a adekvátní léčbu* (hlasování: souhlasilo 100%, volilo: a 94%, b 2%, c 4%)

Vznik tzv. intestinálního typu karcinomu žaludku je u většiny případů zakončením sekvence zánět-metaplázie-dysplázie-karcinom, známé jako tzv. Correaho kaskáda (kaskáda dle Correa)., Jde o mnohaúrovňovou kaskádu, kdy se normální (zdravá) sliznice mění přes zánět až po karcinom (obr. 1 a, b, c, d, e, f, g). Tento model byl potvrzen v mnoha studiích [9, 10].

Obr. 1: Kaskáda zánět - karcinom



### 3.2.2 Prekancerózní stavy

Atrofie žaludeční sliznice a intestinální metaplázie představují vysoké riziko pro vznik rakoviny žaludku a jsou prostředím níž se může rozvíjet dysplázie sliznice [7, 11-13]. Proto jsou chronická atrofická gastritis a střevní metaplázie považován za prekancerózní stavy.

Základem diagnostiky a klasifikace chronické atrofické gastritidy je přítomnost chronických zánětlivých buněk, včetně lymfocytů a plazmatických buněk v lamina propria, a zánikem žlázek [14-16]. Toto je v oblasti žaludečního těla fundu spojeno se ztrátou specializovaných buněk a také se snížením žaludeční sekrece. Závažnost atrofie (ztráty žlázek) by měla být odstupňována, i když inter- a intraobservační hodnota je malá.

U různých jednotlivců mohou vzniknout různé typy chronické gastritidy v závislosti na genetice a vlivu prostředí:

- ▶ případy, kdy jsou zánětlivé změny omezeny jen na antrum a není přítomna atrofie žlázek a/nebo intestinální metaplázie, jsou definovány jako *difuzní antrální gastritida*
- ▶ případy, kdy je atrofie žlázek a/nebo intestinální metaplázie přítomna multifokálně, a postihuje i malou křivinu a fundus, je definována jako *multifokální atrofická gastritida*. Tento typ gastritidy je popisován jako „*extenzivní*“. Zatímco typ „*ohraničený*“ se používá spíše k definování závažnosti/tíže postižení lokálně (na konkrétním místě - pozn. překladalete)

Změny žaludku by ale měly být popsány komplexně s ohledem na závažnost a lokalizaci jakýchkoliv premaligních lézí či stavů. Existuje několik klasifikačních schémat, které jsou vyvinuté pro chronickou gastritidu a preneoplastické změny.

V současné době je aktualizovaný Sydney systém používán pro klinickou praxi i pro výzkum, kombinuje topografii, morfologii a etiologii, staging i grading. Mimo Sydney systém jsou známy systémy OLGA (operative link for gastritis assessment) a OLGIM (operative link for gastric intestinal metaplasia), které jsou navrženy ke stagingu gastritidy (viz níže). Nicméně většinu klasifikací je stále velmi obtížné používat v denní praxi.

I přesto se tyto systémy zdají důležité k přesnějšímu řazení jednotlivých podtypů intestinální metaplázie. Intestinální metaplázie může být klasifikována jako "kompletní" nebo "nekompletní". *Kompletní intestinální metaplázie* (intestinální, typ I) je charakterizován přítomností pohárkových a absorpčních buněk, snížením exprese žaludečních mucinů (MUC1, MUC5AC a MUC6) a expresí intestinálního mucinu MUC2. *Inkompletní intestinální metaplázie* (enterokolická, typ IIA/II nebo kolická, typ IIB/III) je charakterizována přítomností pohárkových buněk a cylindrických neabsorpčních buněk, s expresí všech výše uvedených typů mucinů (MUC1, MUC5AB, MUC6, MUC2). Používala se i klasifikace dle Filipeho, která se při rozdělování jednotlivých typů intestinální metaplázie (I, II a III) opírala o přítomnost sialomucinu a sulfomucinu (nyní je ale upuštěna pro toxicitu činidel). Současné klasifikace také berou v potaz přítomnost Panethových buněk u *kompletní intestinální metaplázie* nebo nepřítomnost Panethových buněk a dediferenciaci u *nekompletní intestinální metaplázie*, stejně tak jako přítomnost mucinu [20]. Navíc, některé studie naznačují pozitivní korelaci mezi stupněm neúplné střevní metaplázie a rozsahem střevní metaplázie. V denní rutinní praxi ale není rozšířeno použití imunohistochemie nebo jiných speciálních technik se zaměřením na určení podtypu intestinální metaplázie.

Nedávno byl popsán další typ metaplázie nazvaný SPEM (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia). Je charakterizován expresí polypeptidu TFF2, který je asociován s atrofií parietálních buněk (oxyntic atrophy). SPEM, který se vyskytuje v žaludečním těle a fundu, má podobnost s pseudopylorickou metaplázií, silnou asociací s chronickou infekcí *H. pylori* a karcinomem žaludku. Může jít o další cestu vzniku žaludeční neoplázie [21]. V současnosti je identifikace SPEM zvažována jako parametr vyšetřování.

### 3.2.3 Prekancerózní léze

Žaludeční dysplázie představuje předposlední fázi sekvence karcinogeneze rakoviny žaludku, je histologicky je definována jako jednoznačně neoplastický epitel bez tkáňové invaze, a jde tedy o přímou preneoplastickou lézi [22]. Je charakterizována buněčnou atypii reflektující abnormální diferenciaci a nepravidelným uspořádáním žlázek [23-26]. Správná diagnóza a grading dysplázie je nesmírně důležitá pro predikci rizika maligní transformace a pro predikci rizika metachronního



karcinomu žaludku. Skutečné údaje pro riziko progresu dysplázie v karcinomu žaludku se liší, jsou udávána od 0 do 73 % ročně [27-48]. Toto široké rozpětí můžeme vysvětlit různými faktory - typem studie, různými soubory pacientů a populacemi a rozdíly v posuzování dysplázie žaludku.

Jsou dobře známé rozdíly v posuzování dysplázie mezi japonskými patologiemi a mezi patologiemi evropskými či severoamerickými (rozdíl mezi dysplázií a intraepiteliální neoplázií). Příklad: japonská patologové hodnotí neinvazivní intramukózní neoplastickou lézi s buněčnou atypíí a atypíí uspořádání (buněk, žlázek – pozn. překladatele) jako „neinvazivní intramukózní karcinom“, zatímco evropští patologové takovou lézi hodnotí jako „high-grade dysplázie“ [49,50].

Ve snaze vyřešit tento problém se objevilo několik návrhů na terminologii k morfologickému pojmenování těchto lézí - např. Vídeňská klasifikace, Padovská klasifikace a recentní klasifikace dle WHO (Světová zdravotní organizace). WHO zmiňuje klasifikaci dysplázie/intraepiteliální neoplázie. Pojem "dysplázie" a "intraepiteliální neoplázie" (IEN), používá jako synonyma. Podle současné WHO klasifikace [51] jsou rozlišovány tyto kategorie pro diagnostiku:

1. Negativní pro intraepiteliální neoplázi / dysplázi
2. Neurčitý pro intraepiteliální neoplázi / dysplázi
3. Low grade (nízký stupeň) intraepiteliální neoplázie / dysplázie
4. High grade (vysoký stupeň) intraepiteliální neoplázie / dysplázie
5. Intramukózní invazivní neoplázie / intramukózní karcinom

S ohledem na současné guidelines zahrnuje typ 1 (negativní pro intraepiteliální neoplázi/dysplázi): chronickou atrofickou gastritidu a intestinální metaplázi. Pokud jsou pochybnosti, zda léze je či není neoplastická (např. reaktivní a regenerační změny), to se týká hlavně menších biotických vzorků v terénu zánětu, měla by být popsána jako intraepiteliální neoplázie / dysplázie. V těchto případech je řešením odběr biopsie větší, která postihne i hlubší struktury, odběr většího množství biopsií nebo po korekci stavu (např. odléčení zánětu - pozn. překladatele).

Termín *intraepiteliální neoplázie / dysplázie* zahrnuje jednoznačně epiteliální neoplastickou proliferaci s variabilitou buněčné a architektonické atypie, ale není vyjádřena invaze. *Nízký stupeň (low-grade) intraepiteliální neoplázie / dysplázie* ukazuje jen minimální změny v uspořádání (architektonice) a pouze mírné až středně těžké atypie buněk. Jádra jsou podlouhlá, polarizovaná a lokalizovaná bazálně, mitotická aktivita je mírná až střední (obr.1g, vlevo). *Vysoký stupeň (high-grade) intraepiteliální neoplázie / dysplázie* zahrnuje neoplastické buňky, které jsou obvykle spíše tvaru kubického než kolumnárního, mají vysoký poměr jádra a cytoplasmy, s výrazným architektonickým chaosem a s četnými mitózami, které mohou být atypické. Důležitým aspektem je ztráta polarity jader (obr. 1g, vpravo). Většina pacientů klasifikovaných jako high-grade intraepiteliální neoplázie / dysplázie má vysoké riziko pro vznik synchronního invazivního karcinomu a pro jeho rychlý rozvoj [34] (viz níže).

Intramukózní invazivní neoplázie / intramukózní karcinom je definován jako karcinom, který proniká do lamina propria a rozlišovacím znakem od intraepiteliální neoplázie / dysplázie je jednak minimální či žádná desmoplázie, strukturální anomálie jako je výrazné nakupení žláz (glandular crowding), nadměrné větvení (excessive branching), pučení (budding) a spojené (fused) nebo kribriformní žlásky (obr. 1h). Diagnóza intramukózního karcinomu zvyšuje riziko invaze do lymfatického systému a metastáz do lymfatických uzlin. Endoskopické techniky ale umožňují léčbu bez chirurgických přístupů,

a to zejména pro léze  $\leq 2$  cm, a pro takové, které jsou dobře diferencované a bez lymfatické invaze. Pokyny pro endoskopickou léčbu adenokarcinomu žaludku jsou mimo rozsah tohoto rukopisu.

### 3.3 Diagnostika a staging

#### 3.3.1 Endoskopie

4. *Endoskopie v bílém konvenčním světle není schopna přesně rozlišit a diagnostikovat preneoplastické stavy v žaludku (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení B, hlasování: souhlasilo 94%, volilo: a 46%, b 24%, c 24%, d 4%, e 2%)*

5. *Zvětšovací endoskopie a technologie NBI (narrow band imaging) s nebo bez zvětšení (zoomu) zlepšuje možnost diagnostiky preneoplastických stavů v žaludku (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B, hlasování: souhlasilo 98%, volilo: a 47%, b 27%, c 24%, d 2%)*

6. *Diagnostická endoskopie horního GIT by měla zahrnovat i biopsie žaludku (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D, hlasování: souhlasilo 93%, volilo: a 66%, b 18%, c 9%, d 7%)*

Existují studie, které hodnotily zda může konvenční endoskopie v bílém světle spolehlivě odlišit H. pylori gastritidy a žaludeční preneoplastické léze od normální sliznice žaludku. Jedna z prvních studií Atkinsona a Benedicta došla k závěru, že shoda mezi endoskopickým nálezem a výsledkem histologie je špatná [52]. Tento fakt potvrdila následně prospektivní studie Baha a kol. - nelze spolehlivě diagnostikovat H. pylori gastritidy jen na základě endoskopie [53]. Nodularita antra se zdá být jediným spolehlivým endoskopickým znakem s vysokou prediktivní hodnotou (> 90%) pro H. pylori infekci. Ale tento endoskopický znak (s výjimkou dětí) je přítomen pouze u menšiny všech pacientů s H. pylori gastritidou [53-56]. Absence žaludečních řas a přítomnost viditelné cévní kresby ve sliznici žaludku předpovídají závažnou atrofii, nicméně citlivost je relativně nízká [57]. Intestinální metaplázii můžeme pozorovat jako tenká bílá mukózní depozita [58], nicméně není prokázáno zda tento nález má nějakou váhu. Lze shrnout, že výše uvedené studie dokazují, že konvenční endoskopie v bílém světle není schopna spolehlivě diagnostikovat H. pylori gastritidu, atrofii nebo intestinální metaplázii [52, 54-58].

Zatím nejsou jednoznačné důkazy, že jsou nové endoskopické modalities s vysokým rozlišením spolehlivější. Některé studie prokazují malou přesnost v diagnostice zánětu, atrofie či metaplázie sliznice žaludku, zejména u pacientů pod 50 let [59], naopak jiné studie naznačují že je přesnost vysoká [60]. Mimo malou přesnost jsou endoskopické nálezy spojovány i s nízkou reprodukovatelností [61] a proto se v diagnostice atrofie nebo intestinální metaplázie nelze spoléhat (dle současných důkazů) na konvenční endoskopii.

Studie dále naznačují, že chromoendoskopie, hlavně se zvětšením (zoomem), pomáhá identifikovat léze s intestinální metaplázií a dysplázií. Dinis-Ribeiro a kol. navrhl klasifikaci těchto lézí (s využitím metylénové modře), která je dobře reprodukovatelná a přesná [62, 63]. Chromoendoskopie s využitím jiných činidel, např. indigo karmín, kyselina octová nebo hematoxylin jsou také vysoce přesné v diagnostice těchto lézí, zejména v diagnostice dysplázie [64], [65]. Tanaka a kol. udávají, že použití kyseliny octové je lepší než použití indigo karmínu [65].

Využití zvětšovací endoskopie s vysokým rozlišením a bez použití chromoendoskopie se také jeví jako přesnější než použití konvenční endoskopie. Má vysokou přesnost pro určení H. pylori gastritidy, intestinální metaplázie a dysplázie [66-67]. Nebyli ale provedeny srovnávací studie pro zvětšovací endoskopii s nebo bez chromoendoskopie, mimo výše uvedenou informaci Tanaky [65].

Současné studie tedy naznačují, že zvětšovací chromoendoskopie zlepšuje přesnost pro detekci preneoplastických žaludečních lézí. Tato endoskopická technika ale prodlužuje dobu vyšetření a zvyšuje zátěž na vybavení endoskopického pracoviště. Může i ovlivňovat toleranci pacienta k vyšetření. S ohledem na výše uvedené zkušenosti nelze zvětšovací chromoendoskopii doporučit jako rutinní, a její použití by mělo být omezeno jen na centra s zkušeností v této endoskopické technice.

Poslední technologií je NBI (narrow band imaging). NBI vykazuje dobrou senzitivitu i specificitu v diagnostice žaludečních lézí [68-77]. Zatím ale není dohoda v tom, které nálezy v NBI obraze jsou spojeny s výskytem prekancerózních lézí v žaludku. Klasifikační systémy pro NBI zatím nebyly validovány a není zhodnocena jejich reprodukovatelnost. Pouze dvě studie hodnotí možnost použití NBI bez zvětšení (bez zoomu) [76, 77]. NBI není ale vhodná pro rutinní denní praxi, vyžaduje určitou úroveň zkušeností a určitý typ endoskopického přístroje, který je zatím k dispozici jen v několika málo centrech. NBI je ale přínosné a užitečné pro identifikaci různých žaludečních lézí. Bude nutný klasifikační systém pro NBI endoskopii a také nezávislé ověření ve velkých prospektivních multicentrických studiích.

Lze shrnout a z výše uvedeného vyplývá:

- nejlepší dostupné endoskopické vyšetřovací metody bychom měli nabídnout jednotlivým pacientům, optimálně těm, kde se snažíme nalézt prekancerózní podmínky
- součástí diagnostické endoskopie horního GIT by měl být odběr biopsie ze sliznice žaludku

### 3.3.2 Odběr biopsie

*7. Atrofická gastritida a intestinální metaplázie je často rozložena nerovnoměrně v oblasti celého žaludku. Pro adekvátní staging a grading prekancerózy žaludku by měly být odebrány minimálně čtyři necílené biopsie ze dvou topografických oblastí (z malé i velké křiviny, z antra a těla) do dvou různých odběrových zkumavek. Případně by měly být odebrány další biopsie z lézí (to již zřejmě cíleně - pozn. překladatele). (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C) (Souhlasím 100%, volilo: a 61%, b 25%, c 14%).*

*8. Systémy pro histopatologický staging (např. odkaz na OLGA – operative link for gastritis assessment and odkaz na OLGIM – operative link for gastric intestinal metaplasia) mohou být užitečné pro určení rizika progresu karcinomu žaludku (stupeň důkazu 2 ++, úroveň doporučení C). (Souhlasím 98%, volilo: a 39%; b 41%, c 18%, e 2%).*

Biopsie žaludeční sliznice je nezbytná pro stanovení a třídění preneoplastických žaludečních lézí. Aktualizovaný Sydney System je široce akceptován pro klasifikaci a třídění gastritidy [14]. Tento systém byl primárně navržen ke standardizaci odběru biopsií ze žaludku. Nyní je doporučováno odebrat 5 biopsií - 2 biopsie z antra žaludku (3cm od pyloru, malá a velká křivina), 1 biopsie z angulární řasy a 2 biopsie z těla (jedna z oblasti malé křiviny, 4 cm proximálně od angulu a jedna z oblasti středu velké křiviny), tyto místa byly vybrány nahodile.

Přesto, že protokol Sydney systému stanovuje správně status *H. pylori* a chronické gastritidy, je sporné zda je počet odebraných biopsií dostatečný pro stanovení premaligních lézí žaludku. Především proto, že povaha těchto lézí je multifokální [78 až 82]. Odhalitelnost takových lézí je právě limitována multifokálním charakterem, a tím je ovlivněno i rozhodování ohledně terapie a sledování pacienta [1, 6].

Pět kvalitních studií v různých populacích [78-80, 39, 84] hodnotilo potřebný počet biopsií k přesnému zhodnocení gastritidy či intestinální metaplazie.

Studie El-Zimaity a Grahama [80] došla k závěru, že biopsie dle protokolu Sydney systému podhodnocuje přítomnost intestinální metaplazie, a přítomnost atrofie těla žaludku diagnostikuje jen v případech, že jde o atrofii rozsáhlou. El-Zimaity a Graham doporučují osm biopsií. Jiná studie, Guarner et al. [79], dochází k závěru, že biopsování dle Sydney systému je dostatečně citlivé v určení *H.p.* infekce a v určení preneoplastických lézí žaludku (v zeměpisných oblastech s vysokou prevalencí karcinomu žaludku). Přínos biopsie z angulu je nejasný. Přestože tato oblast je považována za místo s časnými změnami atrofické nebo metaplastické transformace [85, 86], tak některé studie udávají, že biopsie z angulu podávají jen minimum informací ve srovnání s biopsiemi z oblasti těla a antra žaludku [78, 83]. Multicentrická studie, DeVries a kol. [84], zaměřená na populaci s nízkým rizikem karcinomu žaludku, hodnotí přínos endoskopické sledování premaligních žaludečních lézí podle standardizovaného protokolu s 12 necílenými biopsiemi a dalšími případnými cílenými biopsiemi u souboru 112 pacientů s dříve potvrzenou diagnózou intestinální metaplazie nebo dysplázie. Nejvyšší výskyt premaligních lézí byl nalezen v angulu (40 %), po němž následuje antrum (35 %) a malá křivina (33 %). Necílené biopsie z oblasti malé křiviny měly větší přínos ve srovnání s biopsiemi velké křiviny. Protokol této studie se skládal ze 7 necílených biopsií (3x z antra, 1x z angulu, 3x z těla žaludku a to: 1x velká křivina, 2x malá křivina). Tento protokol byl schopen odhalit intestinální metaplazii u 97 % případů a dysplázii nebo karcinom u všech případů. Navíc, i přes nízký počet případů žaludeční dysplázie v této studii, se ukázalo, že necílené biopsie byly důležité pro diagnostiku dysplázie nebo dokonce karcinomu.

Variabilita odběrů vzorků a získaných výsledků (histologie) je spojená s výskytem premaligních lézí ve studované populaci. Menší počet biopsií pro přesnou diagnózu je potřeba u vysoce rizikové populace a u větších (rozsáhlejších) lézí [83, 87, 88]. I když se používají poměrně rozsáhlé protokoly k biopsií, tak může dojít k nevyhnutelné výběrové chybě, která ovlivní identifikaci premaligní léze [14, 80, 89, 90] i sledování pacienta (follow-up) [91]. Nicméně čím větší je rozsah léze, tím větší je pravděpodobnost, že bude při zvyklých biopsiích odhalena (správně diagnostikována - pozn. překladatele).

Ačkoli Sydney system a jeho aktualizovaná verze [14] mají přispět k uniformitě žaludečních preneoplastických lézí, tak tento systém není určen jako nástroj k predikci rizika rakoviny žaludku. Cílem nově zavedeného staging systému OLGA je „přeložit“ histopatologické data/výsledky do standardizovaného zprávy, i s informacemi o topografii, rozsahu atrofických změn a stratifikaci pacientů dle rizika karcinomu žaludku [92, 93]. Dvě průřezové validační studie došli k závěru, že OLGA poskytuje relevantní klinické informace, možnost identifikace subpopulace pacientů (OLGA etapa III / IV) s premaligní lézí žaludku a vysokým rizikem vzniku karcinomu žaludku. Tím může být potencionálně přínosná pro sledování těchto lézí [94, 95].

Recentní studie Rugge a kolektivu [96] hodnotila soubor pacientů s premaligními podmínkami v žaludku po dobu 12 let. Pouze u dvou pacientů dle hodnocení OLGA stupeň III/IV došlo ke vzniku invazivní neoplázie (P = 0,001; relativní riziko RR = 18,56). Vzhledem k tomu, že systém OLGA je založen na hodnocení závažnosti a rozsahu atrofie, tedy stavů s nízkou interobservační shodou [14, 97], Capelle a kol. [98] zavedl upravený systém založený na hodnocení střevní metaplázie OLGIM s vysokou hladinou interobservační konkordance [99]. Shoda patologů v diagnostice atrofie je nízká (k = 0,6) ale u intestinální metaplázie je vyšší (k = 0,9). Zavedení systému OLGIM je spojeno s méně častým zařazováním (stratifikací) pacientů do stadií s vyšším rizikem, III a IV. To by mohlo být výhodou, protože použití systému OLGIM by tak mohlo selektovat menší skupinu pacientů, která by měla být sledována. Jsou ale zapotřebí další studie k validaci tohoto klasifikačního systému [94].

Máme k dispozici dvě kvalitní studie [96, 98], které naznačují, že k identifikaci pacientů s těžkými atrofickými změnami (extenzivní atrofie) a/nebo se střevní metaplázií s rizikem dysplázie a/nebo karcinomu by měly být biopsie odebrány v oblasti těla žaludku. Mimo to jsou i další kvalitní case-control studie, které navrhují minimálně 4 a maximálně 8 biopsií k adekvátnímu stagingu a/nebo sledování pacientů [78-80, 83, 84].

Na základě těchto dat došel panel odborníků k závěru, že by měly být odebrány alespoň 2 biopsie z antra (velká a malá křivatura) a 2 biopsie z těla žaludku (velká a malá křivatura) abychom identifikovali pacienty s atrofií a/nebo intestinální metaplázií. Biopsické vzorky by měli být odeslány patologovi v samostatných zkumavkách s označením místa odběru [14, 94].

### 3.3.3 Neinvazivní vyšetření

9. *Hladiny sérového pepsinogenu mohou predikovat přítomnost extenzivní atrofické gastritidy (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení C).* (Souhlasilo 92 % [hlasovalo: a, 30 %; b, 28 %; c, 34 %; d, 4 %; e, 4 %]; 68 % voličů by tento postup aplikovalo; pouze 50 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl proveditelný v jejich zemích.)

10. *U pacientů s nízkou hladinou pepsinogenu, sérologie Helicobacter pylori může být užitečná při další detekci pacientů ve vysokém riziku (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení C).* (Souhlasilo 76 % [hlasovalo: a, 26 %; b, 10 %; c, 40 %; d, 18 %; e, 4 %; f, 2 %]; 77 % z voličů by toto doporučení aplikovalo; 80 % z národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [70 %] nebo široce použitelný [10 %] v jejich zemích.)

Hladiny sérového pepsinogenu (PGs) jsou ve vztahu k žaludeční sliznici a mají dva typy: PGI, který je secernován zejména sliznicí fundu, a PGII, který je vytvářen hlavními buňkami ale také pylorickými žlázkami a sliznicí orálního duodena. Zánět sliznice žaludku vede ke zvýšení hladin PGI i PGII, většinou s vyšším vzestupem PGII a tedy k poklesu poměru PGI/II. Se vznikem atrofie a ztrátou specializovaných buněk, mohou hladiny PGI i PGII klesat s tím, že pokles hladiny PGI je výraznější, což vede k dalšímu poklesu poměru PGI/II. Nízká hladina PGI, nízký poměr PGI/II nebo obojí je dobrým indikátorem atrofických změn žaludeční sliznice.

Mnoho studií bylo provedeno srovnáváním sérových hladin pepsinogenu a vzhledu žaludeční sliznice dle nálezu endoskopie a biopsie, v různých zemích a populacích a s použitím odlišných „cut-off“ hodnot. Porovnání a zobecňování studií je vzhledem k hodnocení výsledků ve smyslu senzitivity a specifity obtížné, stejně jako porovnávání rozdílů mezi průměrnými hladinami pepsinogenu.

V meta-analýze publikované v roce 2004, Dinis-Ribeiro a kol. [100] kombinoval 42 studií, které obsahovaly 27 populačních studií (296533 pacientů) a 15 studií selektované populace (4385 pacientů) a hledal nejlepší „cut-off“ hodnotu pro diagnózu dysplázie. Kombinace hladiny PGI < 50 ng/ml a poměru PGI/PGII < 3.0 přinesla nejlepší výsledky se senzitivitou 65 % a specificitou 74-85 % a negativní prediktivní hodnotou > 95 %. Většina studií srovnávající hladiny sérového pepsinogenu s histologickým vyšetřením žaludeční sliznice byly „cross-sectional“ studie, od screeningové populace po vybrané pacienty ve vysokém riziku. Gastroenterolog a patolog byli obvykle zaslepeni k výsledkům nálezů druhého a oba testy byly provedeny simultánně.

Pokud sledovaným parametrem studie byl rozsah atrofie těla žaludku, výsledky se pohybovaly mezi senzitivitou od 9,4 do 92,3 % a specificitou od 9,9 do 100 % [101-119], ale ostatní způsoby reportování výsledků našly statisticky významně nižší průměrné hodnoty sérového pepsinogenu u extenzivní atrofické gastritidy [105,110,120-123], významné korelace mezi rozsahem atrofie a hladinami sérového pepsinogenu [101,124,125] nebo významné poměry pravděpodobnosti progresu atrofie těla žaludku [112,126,127].

Pokud sledovaným parametrem studie byla přítomnost nebo rozsah intestinální metaplázie, výsledky přinášely hodnoty senzitivity 15-75 % a specifity 92,2-97,8 % [102,115,128] nebo významné „odds“ poměry [126,127,129].

Pokud sledovaným parametrem studie byla přítomnost dysplázie nebo karcinomu žaludku, byly nalezeny některé dobře designované kohortové studie sledující velké počty pacientů po mnoho let společně s několika kasuistikami nebo „case-control“ studii.

Nejlepší průkaz rizika asociovaného s premaligními lézemi žaludku pochází z dobře designovaných kohortových studií, preferenčně s dlouhým sledováním a s velkými počty pacientů a s malými počty pacientů, kteří byli ze sledování ztraceni. K současnému datu bylo publikováno nejméně šest kohortových studií splňujících tato kritéria. Watabe a kol. [130] provedl studii s 6983 pacienty po dobu 4,7 let a zjistil, že *H. pylori*-pozitivní pacienti s PGI < 70 ng/ml a poměrem PGI/I < 3.0 měli „hazard ratio“ (HR) pro karcinom žaludku 6.0 (95% confidence intervals [95%CI] 2.4-14.5); *H. pylori*-negativní pacienti se stejným profilem pepsinogenu HR vzrostl na 8.2 (3.2-21.5). Yamaji a kol. [131] ve studii s 6158 pacienty sledovaných po dobu 4.7 let udává HR 6.2 (2.9-13.0), zatímco Yanaoka a kol. [132,133] při sledování 5209 pacientů po dobu 10 let získal HR 2.77 (1.46-5.26). Ohata a kol. [134] studoval kohortu 4655 pacientů po dobu 7.7 let po odběru séra na hladinu pepsinogenu a protilátky proti *H. pylori*; u *H. pylori*-pozitivních pacientů s chronickou atrofickou gastritidou definované hladinami PG byl HR 14.85 (1.96-107.7), zatímco u *H. pylori*-negativních pacientů s těžkou chronickou atrofickou gastritidou pozoroval vzestup HR na 61.85 (5.6-682.64). Oishi a kol. [135] sledoval 2466 pacientů po dobu 12 let a zjistil, že hladina PGI < 70 ng/ml s poměrem PGI/II < 3.0 je spojen s HR pro karcinom žaludku 3.42 (1.92-6.11) a PGI < 30 ng/ml s poměrem PGI/II < 2.0 je spojen s HR 4.43 (2.18-7.82). Konečně, Dinis-Ribeiro a kol. sledováním kohorty 100 pacientů po dobu 3 let zjistil, že kombinace inkompletní intestinální metaplázie a poměru PGI/II < 3.0 je signifikantně spojen s progresí

dysplázie s HR 13.9 (1.6-122.1) ve srovnání s pacienty pouze s chronickou atrofickou gastritidou nebo kompletní intestinální metaplázií [136].

Některé ze studií také zjišťovaly přítomnost *H. pylori* a zjistily, že nejtěžší formy atrofie žaludeční sliznice definované hladinami PG v kombinaci s negativní sérologií *H. pylori*, pravděpodobně kvůli spontánnímu vymizení protilátek proti *H. pylori*, jsou asociovány dokonce s vyšším rizikem progresu do dysplázie a karcinomu. Hodnoty HR případů s těžkou atrofií a negativitou *H. pylori* ve srovnání s případy méně pokročilé atrofie s *H. pylori* pozitivitou byly: 8.2 (3.2-21.5) vs. 6.0 ve studii Watabe a kol. [130], 131.98 (11.95-1457.26) vs. 2.77 ve studii Yanaoka a kol. [132,133] a 61.85 (5.6-682.64) vs. 14.85 ve studii Ohata a kol. [134]. Yamaji a kol. popsal vyšší incidenci karcinomu žaludku - od 0.37 % případů za rok u méně pokročilé *H. pylori* pozitivní atrofie až po 0.53 % případů za rok u těžké *H. pylori* negativní atrofie [131].

K posouzení akceptability vyšetření pro pacienty provedl Miki a kol. screening stanovením hladiny sérového pepsinogenu u 101 892 pacientů. Na základě těchto vyšetření bylo indikováno celkem 21178 endoskopií, z nichž 13789 (65 %) bylo skutečně provedeno: bylo nalezeno 125 karcinomů, z toho 80 % v časném stádiu [137].

Několik "case-control" studií srovnávajících pacienty s karcinomem žaludku se zdravými kontrolami a obsahujících od 84 do 511 subjektů našlo statisticky významné "odds ratios" (ORs) pro karcinom žaludku - 2.24-12.0 pro hladinu PGI < 50 ng/ml a 2.78-10.92 pro poměr PGI/II < 3.0 [138-154].

V diagnostických studiích je detekce karcinomu pomocí sérového pepsinogenu charakterizována senzitivitou 66.7-84.6 % a specificitou 73.5-81.5 % [155-157], nižší průměrnou hladinou pepsinogenu ve srovnání s pacienty bez karcinomu žaludku [120,121,158] a pozitivní korelací s nízkou hodnotou PGI/II [159]. Komparativní studie srovnávající stanovení pepsinogenu s rentgenovým vyšetření žaludku udávají vyšší pozitivní prediktivní hodnotu pro sérový trypsinogen (1.4 % vs. 0.8 %), zejména ve věku do 50 let [160-161].

Nicméně bylo poukázáno, že většina studií pochází z Japonska a tím rozdílná laboratorní metodika a rozdílné populační charakteristiky mohou vyžadovat přizpůsobení hraničních hodnot. Proto je termín „nízká hladina pepsinogenu“ preferován před definovanou hraniční hodnotou.

### 3.3.4 Další diagnostické faktory

11. *Rodinná anamnéza karcinomu žaludku by měla být zohledněna při sledování prekancerózních lézí (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 58 %; b, 22 %; c, 16 %; d, 4 %]; 98 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 100 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [90 %] nebo široce použitelný [10 %] v jejich zemích.)

12. *Přestože řada studií posuzovala věk, pohlaví a faktory virulenci Helicobacter pylori stejně jako genetické variace pacientů, nelze vytvořit cílená klinická doporučení pro diagnostiku a sledování*

postavená na těchto faktorech (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D). (Souhlasilo 82 % [volilo: a, 42 %; b, 4 %; c, 36 %; d, 14 %; e, 2 %; f, 2 %])

Již dlouho se ví, že 10 % případů nádorů žaludku vykazuje určitou rodinnou agregaci. Z nich pouze 1-3 % tvoří jasně definované genetické syndromy jako hereditární difúzní karcinom žaludku [162,163], Lynchův syndrom [164,165], Peutz-Jeghersův syndrom [166,167] a familiární adenomatózní polypóza [168], u kterých je riziko nádoru žaludku a karcinogeneze dobře stanoveno. U ostatních případů rodinného výskytu nádoru žaludku není riziko jasně definováno. Výskyt karcinomu žaludku u příbuzného prvního stupně je rizikovým faktorem pro výskyt karcinomu žaludku s „odds ratio“ (OR) kolísajícím od 2 do 10 ve vztahu ke geografickému regionu a etnicitě [169]. Velká studie z Turecka udává OR 10.1 pro sourozence pacientů s karcinomem žaludku, ačkoliv výsledky nebyly adjustovány na faktory zevního prostředí [170]. Další evropské (OR 1.8-3.5), americké (OR 2.2) a asijské (OR 1.5-9.9) „case-control“ studie shodně potvrzují, že pozitivní rodinná anamnéza je rizikovým faktorem karcinomu žaludku [171-178]. Adjustace na faktory zevního prostředí toto riziko nemění. Zajímavou skutečností je, že intestinální typ byl silněji asociován s rodinnou anamnézou než difúzní typ karcinomu žaludku [176,179]. Předpokládá se, že rodinný výskyt karcinomu žaludku je způsoben vrozenou genetickou predispozicí, sdílenými faktory zevního prostředí a životního stylu nebo kombinací obou v různých populacích. Recentní meta-analýza [180] celkem 11 studií se zabývala infekcí *Helicobacter pylori* ve vztahu k prevalenci prekancerózních stavů a lézí u příbuzných prvního stupně pacientů s karcinomem žaludku. Srovnáním celkem 1500 případů a 2638 kontrol byl zjištěn OR pro výskyt *H. pylori* gastritidy 1.93 (95% interval spolehlivosti [CI] 1.41-2.61) a 1.98 (1.36-2.88) pro výskyt intestinální metaplázie. Dohromady tato data ukazují, že u příbuzných prvního stupně pacientů s karcinomem žaludku je vyšší prevalence infekce *H. pylori* a prekancerózních stavů / lézí žaludku stejně jako vyšší riziko karcinomu žaludku. Pokud víme, v současné době neexistují studie posuzující, zda prekancerózní stavy / léze u příbuzných nemocných s karcinomem žaludku podléhají rychlejší kancerogenezi než obdobné léze u kontrol v běžné populaci.

Do několikastupňové progresi od chronické neatrofické gastritidy k atrofické gastritidě, intestinální metaplázii a konečně karcinomu zasahují vícečetné genetické a environmentální faktory zasahující [6].

*H. pylori* hraje v kancerogenezi klíčovou roli a je klasifikován jako karcinogen 1. třídy dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (1994) [181]. Předpokládá se, že přítomnost virulentního mikroorganismu u geneticky predisponovaného hostitele je asociována s těžším chronickým zánětem a rychlejší progresí do karcinomu žaludku, přinejmenším u intestinálního typu [182-184]. Různé kmeny *H. pylori* se liší v karcinogenním potenciálu, ty s faktorem virulence CagA indukují těžší stupeň zánětu. Meta-analýza 16 „case-control“ studií ukázala, že přítomnost CagA pozitivního kmene u *H. pylori* infikovaných jedinců dále zvyšuje riziko karcinomu žaludku 1.64-krát [185]. Ostatní faktory bakteriální virulence jako CagA formy kódující vícečetné segmenty typu EPIYA-C a kmeny se signálním regionem VacA typu s1 a mid-regionem m1 [186] byly také vztaheny ke zvýšenému riziku karcinomu žaludku. Nicméně neexistují studie věnující se klinickému významu genotypizace kmenů *H. pylori* s ohledem na léčbu a sledování prekancerózních stavů / lézí.

Velký počet studií byl zaměřen na otázku genetických variací a jejich vlivu na kancerogenezi, ačkoliv jejich relevance zatím není jasná. V několik posledních letech byla široce studována role genetického polymorfismu interleukinů ve vztahu k žaludeční kancerogenezi. Nejlépe charakterizovány jsou ty,



kteří mají své místo v zánětlivé odpovědi k *H. pylori* infekci a v zánětu sliznice žaludku vedoucím k slizniční atrofii a progresi do karcinomu žaludku. Jedná se zejména o IL1B, antagonistu IL1-receptoru (IL-1RN), IL8, IL10 a TNF- $\alpha$ . Časně studie El-Omara a kol. [187] poukázaly na asociaci rizika karcinomu žaludku s genotypy interleukinu-1 IL-1B-511T, IL-1B-31T a antagonisty IL1-receptoru typu 2\*/2\* s OR 2.5, 2.6 a 3.7 pro vznik adenokarcinomu mezi homozygotními nosiči těchto alel oproti geneticky negativním kontrolám. Výsledky dalších studií byly nekonzistentní z důvodu variace alelové frekvence v odlišných etnických skupinách, typů a lokalizace nádoru, infekce *H. pylori*, metodiky a kvality studií [188,189]. Tři meta-analýzy našly asociaci IL-1B a IL-1RN\*2 rizika u kavkazské rasy, ale ne u Asiatů [190-192] a další studie takovou asociaci u obou populací neprokázaly [193]. Další recentní meta-analýza [189] popisuje zvýšené riziko karcinomu pro nositele IL-RN\*2 specifické pro neasijské populace a distálně lokalizované karcinomy; analýza omezená pouze na studie vysoké kvality nebo na *H. pylori* pozitivní případy odhaluje asociaci pro homozygotní status. Co se týče asijských populací, byla pozorována redukce rizika pro nosiče IL-1B-31C (ve studiích vysoké kvality). Nosiči TNF- $\alpha$ -308A kavkazské rasy podle recentní meta-analýzy vykazují zvýšené riziko karcinomu žaludku [194]. V současné době je vzhledem heterogenitě výsledků obtížné přenést tyto poznatky do běžné klinické praxe.

### 3.4 Sledování

#### 3.4.1 Dysplázie

13. *Pacienti s dysplázií nízkého stupně při absenci endoskopicky definované léze by měly být sledování během 1 roku po diagnóze. V přítomnosti endoskopicky definované léze by měla být zvážena endoskopická resekce, která by vedla k přesnější histologické diagnostice (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C).* (Souhlasilo 98 % [volilo: a, 60 %; b, 26 %; c, 13 %; d, 2 %]; 96 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 90 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [80 %] nebo široce použitelný [10 %] v jejich zemích.)

14. *Pacient s nálezem dysplázie vysokého stupně bez endoskopicky definované léze by měly být neodkladně znovu vyšetřeny s extenzivními biopsiemi a je indikováno sledování v 6 až 12-měsíčních intervalech (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C).* (Souhlasilo 98 % [volilo: a, 69 %; b, 17 %; c, 12 %; d, 2 %]; 100 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 100 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [70 %] nebo široce použitelný [30 %] v jejich zemích.)

Jak zmíněno výše, mezi západními a asijskými studiemi existují rozdíly v popisovaném riziku progresu dysplázie vysokého stupně. Ve velké prospektivní studii z Číny zahrnující 546 pacientů s dysplázií sledovaných po dobu 5 let byla progresse do karcinomu žaludku 0.6 % za rok pro mírnou dysplázii (nyní obecně používán termín dysplázie nízkého stupně) a 1.4 % pro těžkou dysplázii (nyní obecně nazývána dysplázie vysokého stupně) [32]. V největší západní studii obsahující 7,616 pacientů s lehkou až střední dysplázií a 562 pacientů s těžkou dysplázií sledovaných po dobu 5 let byla roční incidence karcinomu žaludku 0.6 % pro mírnou až střední dysplázii a 6 % pro těžkou dysplázii [28].

*Riziko asociované s dysplázií vysokého stupně.* Většina pacientů léze klasifikované jako dysplázie vysokého stupně jsou ve vysokém riziku jak pro synchronní invazivní adenokarcinom tak pro jeho

rychlou progresi [34]. V kohortě pacientů s prekancerózními lézemi žaludku, u přibližně 25 % pacientů s vysokým stupněm dysplázie byl karcinom žaludku diagnostikován během 1-letého sledování [28]. Z tohoto nálezu vyplývá nutnost důkladného endoskopického a histologického sledování po iniciální diagnóze a nutnost zvážení resekce v případě endoskopicky definované léze, buď endoskopicky (endoskopická slizniční resekce) nebo chirurgicky [45,195-197].

*Riziko asociované s dysplázií nízkého stupně.* Riziko karcinomu žaludku u pacientů s dysplázií nízkého stupně je obdobné nebo dokonce podstatně vyšší než riziko u pacientů po odstranění kolonických adenomů, u pacientů s Barrettovým jícnem nebo u pacientů s dlouholetým idiopatickým střevním zánětem [198-200]. Ve srovnání s pacienty s dysplázií vysokého stupně, ti s dysplázií nízkého stupně vykazují menší riziko progresu do invazivního adenokarcinomu - 7 % (95%CI 6-8 %) [28,29,33-37,42,43,45,201-203].

Zdá se, že je indikováno alespoň endoskopické sledování v pravidelných intervalech, ačkoliv nákladová efektivita tohoto postupu vyžaduje další zhodnocení. Pokud opakovaná endoskopie s biopsiemi potvrdí přítomnost dysplázie nízkého stupně, je vhodné další sledování. Pokud dysplázie nízkého stupně není potvrzena během dalších endoskopií, není jasné, jak dlouho by sledování mělo pokračovat.

Je velmi důležité, že dysplázie nízkého i vysokého stupně se prezentuje jako endoskopicky viditelné, vyhloubené nebo vyvýšené léze [34,200], ale může se také prezentovat jako diskrétné nebo ploché léze, které mohou být izolovaně nebo multifokálně [7]. Proto vymizení dysplázie nebo jejího morfologického při endoskopickém a histologickém sledování nevylučuje možnou progresi do invazivního karcinomu [37,44,196,204].

Zdá se rozumné navrhnout vysoce kvalitní endoskopické sledování u pacientů s dysplázií nízkého stupně [33,37,201,205], doplněné endoskopickou resekcí pokročilejších lézí u některých pacientů [196,202,206]. Histologická diagnóza dysplázie nízkého stupně při klešťové biopsii z endoskopicky patrné léze může být po endoskopické slizniční resekci (EMR) povýšena na diagnózu dysplázie vysokého stupně nebo dokonce adenokarcinomu [207,208]. Taková situace nastala u 19 % korejských pacientů s původní diagnózou dysplázie nízkého stupně z klešťové biopsie [208]. Avšak, tyto výsledky se jeví odlišně od dříve uváděných rizik progresu dysplázie nízkého stupně na velkých souborech pacientů. Navíc, 3-5 % žaludečních neoplázií diagnostikovaných na základě klešťové biopsie není potvrzeno vyšetřením endoskopického resekatu [209]. Nicméně, EMR může být zvýšena u pacientů s dysplázií nízkého stupně a endoskopicky definovanou lézí za účelem preciznější histologické diagnostiky.

### **3.4.2 Atrofie a intestinální metaplázie**

15. *Endoskopické sledování by mělo být navrženo pacientů s extenzivní atrofií a/nebo intestinální metaplázií (např. atrofie a/nebo intestinální metaplázie v antru nebo těle žaludku) (stupeň důkazu 2++, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 94 % [volilo: a, 60 %; b, 15 %; c, 19 %; d, 4 %; f, 2 %]; 91 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 80 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný v jejich zemích.)

16. *Pacienti s extenzivní atrofií a/nebo intestinální metaplázií by měli být sledováni každé 3 roky po diagnóze (stupeň důkazu 4, úroveň doporučení D).* (Souhlasilo 86 % [volilo: a, 43 %; b, 20 %; c, 23 %; d, 12 %; f, 2 %]; 90 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 80 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [70 %] nebo široce použitelný [10 %] v jejich zemích.)

Tak jako časná detekce karcinomu žaludku vede ke zlepšení přežití, některé studie ukazují, že sledování prekancerózních stavů / lézí může být důležité. Riziko progresu u pacientů s atrofickou gastritidou a intestinální metaplázií kolísá mezi 0-1.8 % respektive 0-10 % za rok. Celkově je riziko karcinomu žaludku příliš nízké na to, aby ospravedlňovalo endoskopické sledování u všech pacientů s atrofickou gastritidou a intestinální metaplázií. Je tedy nutné, aby byly u těchto pacientů identifikovány další rizikové faktory.

Za prvé, distribuce a rozsah intestinální metaplázie v žaludku byly identifikovány jako rizikový faktor karcinomu žaludku. Atofická gastritida má sklon k difúznímu postižení žaludku, zatímco intestinální metaplázie bývá multifokální [44]. Několik studií ukázalo, že riziko karcinomu žaludku se zvyšuje u pacientů s extenzivním postižením [210-213]. Byly identifikovány dvě formy extenzivní intestinální metaplázie. Při tzv. distribuci „přechodných zón“ („magenstrasse“, „transitional zones“), intestinální metaplázie je nalézána na malé křivině od kardia po pyloru a je běžná zejména v přechodných zónách (přechod kardia - tělo, tělo - antrum). Difúzní distribuce se vyznačuje difúzní náhradou žaludeční sliznice intestinální metaplázií, s výjimkou žaludečního fundu [214]. Oba typy intestinalizace vykazují zvýšené riziko karcinomu žaludku (OR = 5.7 [95%CI 1.3-26] respektive OR = 12.2 [2.0-72.9]). K určení rozsahu atrofické gastritidy a intestinální metaplázie mohou být použity tři metody: endoskopické vyšetření, biopsie s histologickým vyšetřením a serologie. V asijských zemích je přítomnost a rozsah prekancerózních stavů / lézí často stanovena endoskopicky. K diagnostice atrofické gastritidy je používána klasifikace dle Kimura [215]. Tato metoda ale vyžaduje značnou zkušenost ze strany endoskopisty. Kromě toho mohou být ke stanovení rozsahu použity odběry biopsií a tíže atrofické gastritidy a intestinální metaplázie může být posouzena v souladu se Sydney klasifikací. Jak bylo navrženo klasifikacemi OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) a OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia), jak rozsah, tak pokročilost atrofické gastritidy a intestinální metaplázie v biopsických vzorcích určuje riziko karcinomu žaludku. Konečně, serologické stanovení pepsinogenů, gastrinu a protilátek proti *H. pylori* mají velký potenciál ke stanovení rozsahu atrofické gastritidy. Serologické vyšetření identifikuje pacienty ve zvýšeném riziku progresu směrem k dysplázii a karcinomu žaludku a je v současné době užíváno v některých japonských screeningových programech k rozpoznání pacientů vhodných ke sledování [100].

Za druhé, pacienti s rodinnou anamnézou karcinomu žaludku nesou zvýšené riziko prekancerózních stavů / lézí a karcinomu žaludku. Riziko atrofické gastritidy je u těchto pacientů přibližně sedmkrát vyšší ve srovnání s kontrolní populací [187].

Za třetí, typ intestinální metaplázie má vztah k riziku vzniku karcinomu žaludku. V několika studiích typ III neboli inkompletní intestinální metaplázie je asociována se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu žaludku [19,216,217]. Avšak, tato pozorování nebyla potvrzena v jiných studiích [218,219]. Proto není typizace intestinální metaplázie doporučitelná v běžné praxi.

### 3.5 Léčba

#### 3.5.1 Eradikace *Helicobacter pylori*

18. *Eradikace Helicobacter pylori hojí neatrofickou chronickou gastritidu a může vést k parciální regresí atrofické gastritidy (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 70 %; b, 16 %; c, 10 %; d, 4 %]; 98 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 90 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný [40 %] nebo široce použitelný [50 %] v jejich zemích.)

19. *U pacientů s intestinální metaplázií se nezdá, že by eradikace Helicobacter pylori zvrátila intestinální metaplázii, ale může zpomalit progresi do neoplázie a proto je doporučena (stupeň důkazu 1++, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 50 %; b, 24 %; c, 22 %; d, 4 %]; 100 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 90 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný nebo široce použitelný [30 %] v jejich zemích.)

20. *Eradikace H. pylori je doporučena u pacientů s předchozí neoplázií po endoskopické nebo chirurgické léčbě (stupeň důkazu 1++, úroveň doporučení A).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 80 %; b, 8 %; c, 8 %; d, 4 %]; 100 % voličů by toto doporučení aplikovalo; 90 % národních reprezentantů se zmínilo, že by postup byl použitelný nebo široce použitelný [50 %] v jejich zemích.)

Na myších modelech vykazuje eradikace *Helicobacter pylori* profylaktický efekt na vznik karcinomu žaludku [220-222].

Avšak studie eradikace *H. pylori* u lidských subjektů vykazují méně konzistentní výsledky. Není žádného sporu, že eradikace *H. pylori* vede ke zhojení neatrofické gastritidy, ale pro atrofickou gastritidu a intestinální metaplázii není důkaz tak jasný.

Nedávná randomizovaná studie a meta-analýza ukázala, že eradikace *H. pylori* vede v časných stádiích jako je chronická gastritida nebo atrofie bez metaplázie k výraznému zlepšení histologie směrem k normě [223,224]. Jiný systematický přehled také uzavírá, že atrofická gastritida může regredovat během 1-2 let po eradikaci *H. pylori* [225].

Ještě novější meta-analýza na toto téma navrhuje, že atrofie může být reverzibilní pouze v těle a ne v antru žaludku [226]. Pravděpodobnost regrese atrofie žaludku se zdá být závislá na rozsahu a lokalizaci [226]; ale není jasné, zda efekt eradikace *H. pylori* kolísá s lokalizací a rozsahem atrofie.

Na rozdíl od gastritidy a atrofie, je efekt eradikace *H. pylori* na žaludeční intestinální metaplázii kontroverzní. Někteří autoři zcela odmítají myšlenku reverzibility intestinální metaplázie po eradikaci *H. pylori* [227,228]. Menší kolonizace *H. pylori* v oblastech intestinální metaplázie naznačuje omezený benefit eradikace. Dvě meta-analýzy na toto téma také uzavírají, že intestinální metaplázie se významně nezlepšuje po eradikaci *H. pylori* [224,226]. Nicméně, v randomizované studii po 6 letech sledování, Correa a kol. ukázal, že efektivní léčba infekce *H. pylori* a dietní suplementace antioxidanty může u pacientů s preneoplastickými lézemi interferovat s prekancerózními procesy, většinou zvýšením frekvence regrese prekancerózních stavů / lézí včetně intestinální metaplázie [229]. Tato regrese atrofie a intestinální metaplázie byla potvrzena i po

sledování po dobu 12 let [230]. Nicméně, zbývá prokázat, zda eradikace v této fázi redukuje riziko karcinomu žaludku.

V rozsáhlé randomizované studii z Číny se nepodařilo prokázat, že by eradikace *H. pylori* vedla k významnému poklesu rizika karcinomu žaludku [231]. Pokud ale zvažujeme pouze skupinu pacientů bez prekancerózních stavů / lézí na počátku studie, došlo eradikací *H. pylori* k redukcí rizika karcinomu po 7,5 letech sledování (0 vs. 6 případů,  $P = 0.02$ ). Následné meta-analýzy obsahující i čtyři randomizované intervenční studie se sledováním po dobu od 5 do 12 let srovnávající efekt eradikace *H. pylori* s placebem na prevenci karcinomu žaludku ukázaly statisticky nesignifikantní trend ve prospěch eradikační léčby. Další analýza se zařazením nerandomizovaných studií s dobou sledování 3 až 8.5 let ukázala významnou redukcí incidence karcinomu žaludku po eradikaci [232]. Stejní autoři nedávno aktualizovali svoji meta-analýzu a v hromadné analýze 6 studií s celkovým počtem 6695 účastníků sledovaných po dobu 4 až 10 let uvádějí relativní riziko pro karcinom žaludku po eradikaci *H. pylori* 0.65 (95%CI 0.43-0.98) [223]. Tito autoři uzavírají, že eradikace *H. pylori* zřejmě redukuje riziko karcinomu žaludku, avšak tento efekt může být relevantní jen v určité podskupině pacientů, pravděpodobně v časných fázích (neatrofické) gastritidy [232,233]. Jiný systematický přehled poukazuje na dostatečný klinický důkaz, že eradikace *H. pylori* hraje roli v prevenci karcinomu žaludku u pacientů s chronickou neatrofickou a atrofickou gastritidou [225]. Vskutku, velká prospektivní studie (střední doba sledování 9.4 let) také naznačuje, že eradikace *H. pylori* je před rozvojem intestinální metaplázie efektivnější v redukcí incidence karcinomu žaludku [234].

Mimoto, čtyři prospektivní studie (doba sledování od 3 do 8.5 roku), které hodnotily efekt eradikace *H. pylori* u pacientů s prekancerózními stavy / lézemi, neprokázaly významnou redukcí rizika karcinomu žaludku [230,231,235,236]. A jedna nerandomizovaná prospektivní studie (střední doba sledování 8.6 roku) demonstrovala významnou redukcí rizika karcinomu žaludku u pacientů po úspěšné eradikaci *H. pylori* ve srovnání s těmi s persistující infekcí *H. pylori* [237]. Avšak ve stejné kohortě po 14 letech sledování vznikl karcinom u některých *H. pylori*-negativních pacientů, což naznačuje, že může vzniknout i po vyléčení infekce [238]. Nicméně, ve studiích obsahujících pacienty po předchozí resekci pro karcinom, z nichž většina měla extenzivní intestinální metaplázií, bylo riziko významně sníženo po úspěšné eradikaci *H. pylori* a to v krátké časové periodě (3 roky) [239,240].

Opravdu se zdá, že eradikace *H. pylori* snižuje přinejmenším progresi žaludeční intestinální metaplázie [235,241,242]. Avšak, i po úspěšné eradikaci *H. pylori* může v terénu intestinální metaplázie karcinom žaludku stále vzniknout [234,238]. Proto není jasné, zda eradikace *H. pylori* sníží riziko karcinomu u pacientů s extenzivní intestinální metaplázií, ačkoliv existují určité důkazy, že zpomaluje její progresi.

Na základě těchto literárních dat dospěl panel expertů ke stanovisku, že eradikace *H. pylori* by měla být u pacientů s intestinální metaplázií zvažována na základě individuálního přístupu, beroucí v potaz rozsah metaplázie a stupeň kolonizace *H. pylori*.

Eradikace *H. pylori* je doporučována několika odbornými společnostmi a doporučenými postupy u pacientů s karcinomem žaludku, kteří podstoupili subtotální gastrektomii [243-246]. Eradikace *H. pylori* u pacientů po předchozí resekci karcinomu opravdu snižuje riziko výskytu metachronního karcinomu a stupeň intestinální metaplázie [240]. Tyto výsledky byly potvrzeny v multicentrické randomizované studii [239]. V této „open-label“ studii bylo celkem 272 pacientů alokováno do větví s eradikací a bez eradikace, bazální charakteristiky obou skupin byly obdobné. Po 3 letech sledování, v skupině bez eradikace vzniklo 24 metachronních lézí ve srovnání s 9 novými lézemi ve skupině

s eradikací ( $P < 0.01$ ). Jiná studie ukázala, že eradikace *H. pylori* v této vysoce rizikové skupině je ekonomicky výhodnou (cost-effective) strategií [247]. Všichni tito pacienti vykázali protektivní efekt po krátké časové periodě (3 roky).

Co se týče vlivu eradikace *H. pylori* na progresi gastrické dysplázie, data jsou omezená a protichůdná [229,230,236]. Zatím většina důkazů naznačuje, že dysplastické léze nejsou eradikací ovlivněny. Nicméně pacienti s dysplázií mohou z eradikace benefitovat snížením rizika metachronních lézí.

Pokud tyto úvahy spojíme, u pacientů s anamnézou karcinomu a dysplázie žaludku je eradikace *H. pylori* důrazně doporučena.

### 3.5.2 Další opatření

21. *V současné době nelze podpořit podávání inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) ke snížení rizika progresu žaludečních prekancerózních lézí (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 50 %; b, 20 %; c, 26 %; d, 2 %; e, 2 %])

22. *Použití dietních doplňků s antioxidanty (kyselina askorbová a beta-karoten) nelze podpořit jako prostředek ke snížení prevalence žaludeční atrofie a intestinální metaplázie (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B).* (Souhlasilo 96 % [volilo: a, 63 %; b, 14 %; c, 19 %; d, 4 %])

Meta-analýzy observačních studií demonstrují, že dlouhodobá neselektivní inhibice cyklooxygenázy (COX) při podávání nesteroidních antiflogistik (NSAIDs) je efektivní chemopreventivní strategií před vznikem karcinomu žaludku [248,249].

Dostupná literatura o efektivitě COX-2 inhibitorů při prevenci progresu žaludečních prekancerózních lézí je omezena na pět klinických studií provedených výhradně v asijských populacích. Souhrnný důkaz bez ohledu na použitý typ léku není konsistentní. Kromě jedné dobře designované placebem-kontrolované randomizované studie (RCT) [250] pochází fakta naznačující preventivní efekt těchto chemopreventivních látek na prekancerózní léze ze studií nízké kvality, zahrnující jednu RCT [251], jednu pilotní studii [252] a dvě prospektivní kohorty [253,254]. Byly provedeny na velmi heterogenních souborech pacientů (prvostupňoví příbuzní pacientů s karcinomem žaludku, revmatologičtí pacienti s dyspepsií, pacienti s časným karcinomem žaludku atd.), což kompromituje zobecnění a interpretaci dat.

Byly zvažovány tři selektivní COX-2 inhibitory: rofekoxib, etodolak a celekoxib. Rofekoxib neměl v RCT po 2 letech užívání významný benefit ve smyslu regrese intestinální metaplázie po eradikaci *H. pylori* [250]. Yanaoka et al. popsal vyšší incidenci metachronního karcinomu u pacientů léčených 300 mg etodolaku denně, po střední době sledování 4.2 roku. Zajímavé bylo, že přes léčbu etodolakem nebyla zaznamenána žádná změna v rozsahu prekancerózních stavů / lézí [253].

Většina studií zkoumajících, zda celekoxib, selektivní COX-2 inhibitor, může snížit závažnost žaludečních prekancerózních stavů / lézí po eradikaci *H. pylori*. V malé randomizované studii bylo u 67 % pacientů užívajících celekoxib pozorováno zlepšení histologie gastrických prekancerózních lézí ( $P < 0.001$ , vs. 16.1 % v placebové skupině) po 12 týdnech [251]. V jedné pilotní studii byla u 29 %

pacientů s potvrzenou eradikací *H. pylori* po 8 týdnech intervence popsána kompletní regrese persistující intestinální metaplázie [252]. Navíc u pacientů bez kompletní regrese bylo pozorováno zlepšení závažnosti intestinální metaplázie ( $P < 0.007$ ) [252]. Dále Yang a kol. [254] pozoroval, že chroničtí uživatelé celekoxibu pro revmatologická onemocnění vykazovali vyšší frekvenci regrese intestinální metaplázie než pacienti neužívající NSAIDs (42 % vs. 20 %; relativní riziko [RR] = 2.9, 95%CI 1.88-6.91), ale jen po eradikaci *H. pylori*.

Určité důkazy podporující podíl celekoxibu na regresi žaludečních prekancerózních stavů / lézí, zejména intestinální metaplázie, by mohly motivovat vytvoření větší RCTs s delším sledováním. Mimoto, pravidelné užívání neselektivních NSAIDs včetně aspirinu bylo asociováno se sníženým rizikem vzniku karcinomu žaludku, jak bylo pozorováno v nedávné velké retrospektivní kohortě [255] a meta-analýze [249]. Další prospektivní klinické studie jsou nutné ke zhodnocení efektu těchto nespecifických COX inhibitorů na progresi žaludečních lézí.

Byly publikovány tři chemopreventivní studie specificky designované na hodnocení efektu suplementace antioxidantních vitamínů na žaludeční prekancerózní léze [229,136,156]. Tyto randomizované dvojité zaslepené placebem-kontrolované studie provedené na souborech ve vysokém riziku karcinomu žaludku vykazují konfliktní výsledky a jejich kvalita je kompromitována významnou ztrátou pacientů ze sledování uvedené ve dvou ze studií [229,256].

Correa et al. [229] uvádí, že pacienti randomizovaní do jednoduše aktivní intervence s kyselinou askorbovou (1 g dvakrát denně), beta-karotenem (30 mg/den) nebo terapií proti *H. pylori* měli třikrát vyšší pravděpodobnost zlepšení histologie lézí po 6 letech sledování. Avšak, tento antioxidantní benefit vymizel po dalších 6 letech bez suplementace vitamíny, jak ukázalo přehodnocení po 12 letech od počátku studie [230].

Naopak, dlouhodobá studie z oblasti Linqu, Shandong v Číně neukázala žádný příznivý efekt na prevalence žaludečních prekancerózních stavů / lézí po 7.2 letech intervence vitaminovými suplementy (kapsle s 250 mg kyseliny askorbové, 100 IU vitamínu E a 37.5  $\mu$ L selenu, dvakrát denně) [236]. Podobně, Plummer a kol. [256] ve studii, kde byli pacienti zrandomizováni do větve užívající vitamíny (kapsle s 250 mg kyseliny askorbové, 100 IU vitamínu E, a 6 mg beta-karotenu, třikrát denně) nebo placebo po 3 roky, nepozoroval žádnou významnou asociaci mezi suplementací vitamínů a progresí / regresí žaludečních prekancerózních stavů / lézí.

Tyto studie byly provedeny v populacích s vysokou incidencí karcinomu žaludku - v Kolumbii, Venezuele a v Číně [229,236,256]. Není jasné, do jaké míry tyto výsledky mohou být zobecněny i na populace s nízkým výskytem karcinomu žaludku.

### 3.6 Cost-effectiveness

23. Po endoskopické resekcí časného karcinomu žaludku je eradikace *Helicobacter pylori* ekonomicky výhodná („cost-effective“) (stupeň důkazu 1+, úroveň doporučení B). (Souhlasilo 100 % [volilo: a, 79 %; b, 14 %; c, 7 %])

24. V současné době dostupné důkazy neumožňují přesný odhad ekonomické výhodnosti sledování premaligních stavů žaludku po celém světě (stupeň důkazu 2+, úroveň doporučení C). (Souhlasilo 98 % [volilo: a, 41 %; b, 16 %; c, 41 %; d, 2 %])

Většina studií nákladové efektivity eradikace *Helicobacter pylori* jako prevence karcinomu žaludku proběhla na modelech se scénářem populačního screeningu, což je nad rámec této práce. Jen několik studií se zabývalo sledováním náhodně diagnostikovaných žaludečním prekancerózním lézím nebo stavům. Většina studií, srovnávajících strategie screeningu a léčby *H. pylori* versus strategie žádného screeningu z pohledu poskytovatele zdravotní péče, použila výsledky ze systematických přehledů literatury a provedla analýzy sensitivity s výsledky, které byly ve většině strategií konsistentní. Přes rozvíjející se populace s velmi odlišnými riziky pro karcinom žaludku a také přes použití různých studijních modelů, všechny studie uzavírají, že provádění screening je nákladově efektivní ve srovnání s žádným screeninem [257-269].

Stran možnosti eradikace *H. pylori* po endoskopické slizniční resekci (EMR) prekancerózní léze v žaludku, Shin a kol. [247] vyvinul Markovův model založený na randomizované klinické studii precizně provedené Fukase a kol. [239]. Použili širokou paletu klinických dat derivovaných z extenzivního přehledu literatury a náklady byly postaveny z perspektivy poskytovatele veřejné zdravotní péče v Korei. Výsledky ukazují, že eradikace *H. pylori* je méně nákladná než žádná eradikace (29 780 versus 30 594 dolarů) a také poskytuje benefit pro pacienta (střední očekávaná délka života 13.60 versus 13.55). Léčba 10000 osob by tedy vedla k čistému ušetření 814 200 dolarů a zisku okolo 50 ušetřených let života (Life-Years Saved, LYS). Tato strategie byla dominantní (méně nákladná a efektivnější) ale obvyklá kalkulace hodnoty ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) nebyla provedena. Provedením jedno- nebo třicestné analýzy sensitivity autoři potvrzují robustnost tohoto modelu, s dominantním ICER závěrem ve prospěch strategie eradikace v téměř každém scénáři nebo s nákladově velmi výhodnými hodnotami (vždy méně než 3852 dolarů na LYS).

Stran nákladové výhodnosti sekundární prevence náhodně nalezených prekancerózních stavů / lézí, publikované studie poskytují konfliktní výsledky, zejména kvůli odlišným odhadům progresu do dysplázie nebo do karcinomu. Yeh a kol. [270] srovnal několik strategií, od žádného sledování a léčby po sledování nejrůznějších prekancerózních stavů / lézí v několika frekvencích následovaném endoskopickou slizniční resekci (EMR) nebo chirurgií. Model by nákladově výhodný pro muže nad 50 let s dysplázií léčené EMR se sledování v jednoletých intervalech (náklad na QALY [Quality-Adjusted Life-Year] 544 500 dolarů pro sledování každých 10 let). Hassan a kol. [271] použil model pro americkou populaci a odhalil přírůstkový poměr nákladů a efektivity nad 70 000 dolarů na jeden LYS pro každoroční endoskopii versus žádné sledování u pacientů s intestinální metaplázií, zatímco v modelu odvozeném z portugalské prospektivní kohorty, Dinis-Ribeiro a kol. [136] udává náklad pouhých 1868 dolarů na QALY při protokolu zvětšovací chromoendoskopie a stanovení pepsinogenu v intervalu jednoho roku.

Tato konfliktní data mohou souviset z velmi rozdílných odhadů ročního rizika progresu (0.00-0.012 % ročně pro progresi dysplázie do invazivního karcinomu ve studii Yeh a kol. [270]; 0.18 % pro progresi intestinální metaplázie do karcinomu ve studii Hassana a kol. [271]; a 12.8-56 % pro progresi intestinální metaplázie do dysplázie ve studii Dinis-Ribeira a kol. [136]) a může také vycházet z rozdílných odhadů nákladů použitých v modelech (cena endoskopie 871 versus 358 dolarů ve studiích



Yeh a kol. a Hassan a kol. [270,271]). S výjimkou studie Dinis-Ribeira a kol. [136] nebrala v úvahu rozdílná stádia premaligních stavů / lézí v žaludku.

#### 4. Výzkumný program

Rozsáhlé prohledání literárních zdrojů a panelová diskuse při tvorbě konsensu podnítila vznik výzkumného programu popsáno níže s možností revize za 3 až 5 let.

- ▶ Studie spolehlivosti histopatologických stagingových systémů pro prekancerózní léze a endoskopický vzhled lézí.
- ▶ Velké multicentrické kohortové studie k odvození a validaci pravidel pro klinické rozhodování jiných než fenotyp rozsahu léze, jako je věk, pohlaví, faktory virulence *Helicobacter pylori* a genetické profily.
- ▶ Velké multicentrické kohortové studie k dalšímu objasnění stadií podílejících se v žaludeční kancerogenezi, jako je osvětlení role spasmolytické polypeptid-exprimující metaplázie (SPEM).
- ▶ Standardizace a validace endoskopických znaků při použití nových endoskopických technologií a randomizované studie hodnotící jejich benefit pro každého pacienta (diagnóza intestinální metaplázie a atrofie v těle žaludku a diagnóza povrchových lézí).
- ▶ Další osvětlení role eradikace *H. pylori* a ostatní léčby v prevenci žaludečního karcinomu.
- ▶ Observační a/nebo „decision-analysis“ studie hodnotící intervaly sledování a nákladovou efektivitu těchto strategií.
- ▶ Studie hodnotící metodologii a cílové populace pro depistáž těchto lézí v západních zemích.

#### 5. Poděkování

Tyto doporučené postupy byly vytvořeny díky finanční podpoře Evropské společnosti pro gastrointestinální endoskopii (ESGE) a Portugalské společnosti digestivní endoskopie (SPED). ESGE a SPED obdržely vzdělávací granty od firmy Olympus (Evropa), Case-Fleet (Portugalsko) a Angelini (Portugalsko). Také bychom rádi poděkovali Eng. Jorge Jacome za jeho podporu při tvorbě MedQuest a sekretariátu ESGE (Hillary Hamilton a Nicola Oremus) a SPED (Maria José Ilharco).

#### 6. Appendix

Všichni spoluautoři jsou vyjmenováni v abecedním pořadí podle jejich role (Pracovní skupina, národní representant, individuální člen) a účasti na setkání v Porto:

**Panel of Experts or Young Investigators (Working Group):** Miguel Areia, Gastroenterology Department, Portuguese Oncology Institute; Fátima Carneiro, European Society of Pathology, Porto Faculty of Medicine, Serviço de Anatomia Patológica, Porto, Portugal; Annemarie de Vries, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Gastroenterology and Hepatology, Rotterdam, The

Netherlands; Mário Dinis-Ribeiro, Serviço de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal; Jean-Marc Dumonceau, Département de Gastro-entérologie et d'Hépatopancréatologie, H.U.G. Hôpital Cantonal, Genève, Switzerland; \*Arzu Ensari, Department of Pathology, Ankara University Medical School, Turkey; Ernst J. Kuipers, Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; Guilherme Macedo, IPATIMUP, Porto, Portugal;

Jose Carlos Machado, Department of Gastroenterology, Hospital de S. João/Porto Faculty of Medicine, Portugal; Peter Malfertheiner, Klinik der Gastroenterologie, Hepatologie und Infektologie, Otto von Guericke Universität Magdeburg, Germany; Ricardo Marcos-Pinto, Gastroenterology Department, Centro Hospitalar do Porto, Portugal; Tamara Matysiak-Budnik, Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, France; Francis

Megraud, Inserm U853 and Université Bordeaux, Laboratoire de Bactériologie, Bordeaux, France; Kazumasa Miki, Japan Research Foundation of Prediction, Diagnosis and Therapy for Gastric Cancer (JRF PDT GC), Tokyo, Japan; Matilde Monteiro-Soares CINTESIS, Porto Faculty of Medicine, Portugal; Anthony O'Connor, AMNCH/TCD, Adelaide and Meath Hospital/Trinity College, Dublin Tallagh, Ireland; Colm O'Morain, Department of Gastroenterology, Adelaide and Meath Hospital, Dublin, Ireland; Richard Peek, Division of Gastroenterology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, USA; Carina Pereira, Grupo de Oncologia Molecular, Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE, Porto, Portugal; Pedro Pimentel-Nunes, Serviço de Gastroenterologia, IPO-Porto, Portugal, and Department of Physiology, Cardiovascular Research and Development Unit, Medical Faculty, Porto, Portugal; Thierry Ponchon, Hôpital Edouard Herriot, Department of Digestive Diseases, Lyon, France; Björn Rembacken, Centre for Digestive Diseases, The General Infirmary at Leeds, UK; Ari Ristimäki, Department of Pathology, HUSLAB and Haartman Institute, Helsinki University Central Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland.

**National representatives:** Gieri Cathomas (Switzerland, pathology), Head of the Cantonal Institute for Pathology, President Swiss Society of Gastrointestinal Pathology, Cantonal Institute for Pathology, Liestal, Switzerland; Evgeny D. Fedorov (Russia), Russia State Medical University, Moscow University Hospital; Pedro Manuel Narra de Figueiredo (Portugal), Hospitais da Universidade de Coimbra, Serviço de Gastroenterologia, Coimbra, Portugal; Adrian Goldis (Romania), Clinic of Gastroenterology Algomed, Timisoara, Romania; Marcis Leja (Latvia), University of Latvia, Latvian Society of Gastroenterology, Hospital Linezers, Riga, Latvia; Markus Moehler (Germany), 1. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Germany; Emil Plesea (Romania, pathology), Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy, Craiova, Romania; \*Jacques Bergman (The Netherlands), Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center Amsterdam, The Netherlands; \*Waseem Hamoudi (Jordan), Jordanian Society of Gastroenterology, Amman, Jordan.

**As individuals:** Raquel Almeida, IPATIMUP, Porto, Portugal; Bruno Annibale, Dipartimento Medico-chirurgico di scienze cliniche, Tecnobiomediche e medicina traslazionale, Section of Gastroenterology, Rome, Italy; Luís Azevedo Lobo, Gastroenterology Department, Pedro Hispano Hospital, ULS Matosinhos, Senhora da Hora, Portugal; Yasemin Hatice Balaban, Hacettepe University, Gastroenterology Unit, Ankara, Turkey; Alina Boeriu, Gastroenterology Department, University of Medicine, Targu Mures, Romania; Alain Burette, Gastroenterology Department, CHIREC, Brussels, Belgium; Anne Courillon Mallet, Service Hépatogastro-entérologie, Centre Hospitalier de Villeneuve St Georges, Villeneuve

St Georges, France; Leonor David, IPATIMUP, Porto, Portugal; Jean-Charles Delchier, Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; Ecaterina Daniela Dobru, Gastroenterology Department, University of Medicine and Pharmacy, TG. Mures, Romania; Carlos Fernandes, C. H. Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal; Michel Kahaleh, Division of Gastroenterology/Hepatology, University of Virginia Health System, Charlottesville, USA; Sergey Kashin, Yaroslavl Regional Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia; Rafael Lomba-Viana, Porto, Portugal; Nuno Lunet, University of Porto Medical School, Department of Clinical Epidemiology, Predictive Medicine and Public Health, Porto, Portugal; Kirill Marakhouski, Minsk, Belarus; Luis Moreira-Dias, Instituto

Português De Oncologia Do Porto, Serviço De Gastrenterologia, Porto, Portugal; Carlos Noronha Ferreira, Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia, Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon, Portugal; Teresa Pinto Pais, Portugal; Antonio Rollán, Gastroenterology Department, Clinica Alemana, Santiago, Chile; Ana Sadio, IPATIMUP, Porto, Portugal; Carlos Figueiredo Costa Santos, Casa Saude Boavista, Porto, Portugal; \*Joao Santos Barbosa, Lisbon, Portugal; \*Kent-Man Chu, Department of Surgery, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Pokfulam, Hong Kong; \*Giancarlo D'Ambra, Rome, Italy; \*Pierre Ellul, Mater Dei Hospital, Sliema, Malta; \*Nicole van Grieken, Department of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; \*Dominique Lamarque, Service Hépatogastroentérologie, Oncologie digestive, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France; \*Akram Ajeel Najeeb, Medical City, Bab Al-Mudhaam, Baghdad, Iraq.

## 7. Poznámka

Tyto doporučené postupy reprezentují konsensus nejlepší praxe založený na důkazech dostupných v době jejich přípravy. Nemohou být aplikovány ve všech situacích a měly by být interpretovány ve světle specifických klinických situací a dostupnosti prostředků. Je třeba dalších kontrolovaných klinických studií k ozřejmění aspektů těchto doporučení a nová data si mohou vyžádat jejich revizi. Nejrůznější klinické aspekty mohou ospravedlnit postupy odchylovající se od současných doporučení. Tyto doporučené postupy se snaží být vzdělávacím prostředkem poskytujícím informace, které mohou endoskopistům asistovat při poskytování péče o pacienty. Nejde o závazná pravidla a neměly by být považovány za právní standard péče ani za doporučení, prosazování, požadování nebo odrazování od konkrétní léčebné modality.

## Literatura

- 1 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554–3560
- 2 Collaboration AGREE. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18–23
- 3 Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADEWorking Group Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490
- 4 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADEworking group GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926
- 5 Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–336
- 6 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735–6740
- 7 Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia. A clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 29–36
- 8 Carneiro F, Machado JC, David L et al. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 101–102
- 9 Ihamäki T, Saukkonen M, Siurala M. Long term observation of subjects with normal mucosa and with superficial gastritis: results of 23–27 years follow-up examination. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 771–775
- 10 Ormiston MC, Gear MW, Codling BW. Five year follow-up study of gastritis. *J Clin Pathol* 1982; 35: 757–760
- 11 Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31–49

- 12 Fukao A, Hisamichi S, Ohsato M et al. Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 17–20
- 13 Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis—nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 17–23
- 14 Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1994; 20: 1161–1181
- 15 Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 207–208
- 16 Plummer M, Buiatti E, Lopez G et al. Histological diagnosis of precancerous lesions of the stomach: a reliability study. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 716–720
- 17 Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985; 26: 1319–1326
- 18 Filipe MI, Barbatis C, Sandey A et al. Expression of intestinal mucin antigens in the gastric epithelium and its relationship with malignancy. *Hum Pathol* 1988; 19: 19–26
- 19 Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31: 1097–1104
- 20 Reis CA, David L, Correa P et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003–1007
- 21 Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 510–522
- 22 Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985; 12: 2–10
- 23 Genta RM, Rugge M. Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus. *Gut* 1999; 45: 15–18
- 24 Guindi M, Riddell RH. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 191–210
- 25 Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology and problems. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 864–872
- 26 Odze RD, Riddell RH, Bosman FT et al. (ed.) Premalignant lesions of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ed) *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4: edn. Lyon: IARC Press; 2010
- 27 Park SY, Jeon SW, Jung MK et al. Long-term follow-up study of gastrin intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 966–970
- 28 de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945–952
- 29 Yamada H, Ikegami M, Shimoda T et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004; 36: 390–396
- 30 Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 177–182
- 31 Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378–381
- 32 You WC, Li JY, Blot WJ et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 615–619
- 33 Kokkola A, Haapiainen R, Laxén F et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow-up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 979–984
- 34 Rugge M, Farinati F, Baffa R et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107: 1288–1296

- 35 Bearzi I, Brancorsini D, Santinelli A et al. Gastric dysplasia: a ten-year follow-up study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 61–68
- 36 Di Gregorio C, Morandi P, Fante R et al. Gastric dysplasia. a follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1715–1719
- 37 Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V et al. Clinical significance of gastrin dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. *Endoscopy* 1993; 25: 265–268
- 38 Farinati F, Rugge M, Di Mario F et al. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D. – Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy* 1993; 25: 261–264
- 39 Rugge M, Farinati F, Di Mario F et al. Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 22: 1002–1008
- 40 Rugge M, Baffa R, Farinati F et al. Epithelial dysplasia in atrophic gastritis. Bioptical follow-up study. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 70–73
- 41 Koch HK, Oehlert M, Oehlert W. An evaluation of gastric dysplasia in the years 1986 and 1987. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 80–84
- 42 Lansdown M, Quirke P, Dixon MF et al. High grade dysplasia of the gastrin mucosa: a marker for gastric adenocarcinoma. *Gut* 1990; 31: 977–983
- 43 Coma del Corral MJ, Pardo-Mindan FJ, Razquin S et al. Risk of cancer in patients with gastric dysplasia. Follow-up study of 67 patients. *Cancer* 1990; 65: 2078–2085
- 44 Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 50: 4737–4740
- 45 Saraga EP, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 788–796
- 46 Andersson AP, Lauritsen KB, West F et al. Dysplasia in gastric mucosa: prognostic significance. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 29–31
- 47 Aste H, Sciallero S, Pugliese V et al. The clinical significance of gastrin epithelial dysplasia. *Endoscopy* 1986; 18: 174–176
- 48 Farini R, Pagnini CA, Farinati F et al. Is mild gastric epithelial dysplasia an indication for follow-up? *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 307–310
- 49 Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931–968
- 50 Lauwers GY, Shimizu M, Correa P et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 511–518
- 51 Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY et al. Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.) *WHO Classification of tumours of the digestive system*. 4: edn. Lyon: IARC Press; 2010: 48–58
- 52 Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med* 1956; 254: 641–644
- 53 Bah A, Saraga E, Armstrong D et al. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Endoscopy* 1995; 27: 593–596
- 54 Calabrese C, Di Febo G, Brandi G et al. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 359–365
- 55 Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology* 1995; 108: 917–924
- 56 Loffeld RJ. Diagnostic value of endoscopic signs of gastritis: with special emphasis to nodular antritis. *Neth J Med* 1999; 54: 96–100
- 57 Redéen S, Petersson F, Jönsson KA et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003; 35: 946–950



- 58 Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 544–545
- 59 Eshmuratov A, Nah JC, Kim N et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1364–1375
- 60 Yan SL, Wu ST, Chen CH et al. Mucosal patterns of *Helicobacter pylori* related gastritis without atrophy in the gastric corpus using standard endoscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 496–500
- 61 Laine L, Cohen H, Sloane R et al. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 420–423
- 62 Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 498–504
- 63 Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1011–1018
- 64 Mouzyka S, Fedoseeva A. Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. *Gastric Cancer* 2008; 11: 15–21 discussion 21–22
- 65 Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 430–437
- 66 Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007; 39: 202–207
- 67 Gonen C, Simsek I, Sarioglu S et al. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter* 2009; 14: 12–21
- 68 Tahara T, Shibata T, Nakamura M et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 246–253
- 69 Bansal A, Ulusarac O, Mathur S et al. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 210–216
- 70 Kato M, Kaise M, Yonezawa J et al. Magnifying endoscopy with narrowband imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 523–529
- 71 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 477–484
- 72 Kadowaki S, Tanaka K, Toyoda H et al. Ease of early gastric cancer demarcation recognition: a comparison of four magnifying endoscopy methods. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1625–1630
- 73 Uedo N, Ishihara R, Iishi H et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 819–824

- 74 Okubo M, Tahara T, Shibata T et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during H. pylori eradication. *J Gastroenterol* 2011; 46: 175–182
- 75 Kaise M, Kato M, Urashima M et al. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions. *Endoscopy* 2009; 41: 310–315
- 76 Capelle LG, Haringsma J, da Vries AC et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3442–3448
- 77 Alaboudy AA, Elbahrawy A, Matsumoto S et al. Conventional narrowband imaging has good correlation with histopathological severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1127–1130
- 78 Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME et al. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 532–536
- 79 Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. *Hum Pathol* 2003; 34: 28–31
- 80 el-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999; 30: 72–77
- 81 Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228–233
- 82 Kashin S, Pavlov A, Gono K, Nadezhin A. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer and gastric precancerous lesions. In: Pasechnikov VD ed. *Gastric cancer: diagnosis, early prevention, and treatment*. 1: edn. New York: Nova Science Publishers; XXXHauppauge?XXX 2010: 197–233
- 83 Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 569–573
- 84 de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010; 15: 259–264
- 85 Rugge M, Cassaro M, Pennelli G et al. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut* 2003; 52: 1387–1388
- 86 Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H et al. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1189–1193
- 87 YouWC, Blot WJ, Li JY et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1317–1321
- 88 Dursun M, Yilmaz S, Yükselen V et al. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1732–1735
- 89 el-Zimaity HM, al-Assi MT, Genta RM et al. Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1962–1964
- 90 el-Zimaity HM, Ota H, Graham DY et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1428–1436
- 91 el-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA et al. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679–683

- 92 Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 650–658
- 93 Ruge M, Genta RM OLGA groupe Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807–1808
- 94 Ruge M, Meggio A, Pennelli G et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631–636
- 95 Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008; 13: 225–229
- 96 Ruge M, de Boni M, Pennelli G et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104–1111
- 97 el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996; 27: 35–41
- 98 Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150–1158
- 99 Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1431–1434
- 100 Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004; 11: 141–147
- 101 Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 306–314
- 102 Haj-Sheykholeslami A, Rakhshani N, Amirzargar A et al. Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 174–179
- 103 Hartleb M, Wandzel P, Waluga M et al. Non-endoscopic diagnosis of multifocal atrophic gastritis; efficacy of serum gastrin-17, pepsinogens and *Helicobacter pylori* antibodies. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67: 320–326
- 104 Iijima K, Abe Y, Kikuchi R et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 853–859
- 105 Inoue M, Kobayashi S, Matsuura A et al. Agreement of endoscopic findings and serum pepsinogen levels as an indicator of atrophic gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 261–263
- 106 Kim HY, Kim N, Kang JN et al. Clinical meaning of pepsinogen test and *Helicobacter pylori* serology in the health check-up population in Korea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 606–612
- 107 Knight T, Wyatt J, Wilson A et al. *Helicobacter pylori* gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups. *Br J Cancer* 1996; 73: 819–824
- 108 Leja M, Kupcinkas L, Funka K et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2377–2384
- 109 Ley C, Mohar A, Guarner J et al. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;



10: 107–112

110 Nardone G, Rocco A, Staibano S et al. Diagnostic accuracy of the serum profile of gastric mucosa in relation to histological and morphometric diagnosis of atrophy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1139–1146

111 Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM et al. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: a comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297–301

112 Ricci C, Vakil N, Rugge M et al. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1910–1915

113 Rollan A, Ferreccio C, Gederlini A et al. Noninvasive diagnosis of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population with high prevalence of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7172–7178

114 Sierra R, Une C, Ramírez V et al. Association of serum pepsinogen with atrophic body gastritis in Costa Rica. *Clin Exp Med* 2006; 6: 72–78

115 Sitas F, Smallwood R, Jewell D et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 119–123

116 Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1448–1455

117 Sun LP, Gong YH, Wang L et al. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6562–6567

118 Wu KC, Li HT, Qiao TD et al. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 22–27

119 Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 885–891

120 Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis* 2007; 8: 15–22

121 Chung HW, Kim JW, Lee JH et al. Comparison of the validity of three biomarkers for gastric cancer screening: carcinoembryonic antigen, pepsinogens, and high sensitive C-reactive protein. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 19–26

122 Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis: evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol* 2003; 38: 332–338

123 Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A et al. Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 791–795

124 Di Mario F, Cavallar LG, Moussa AM et al. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1791–1795

- 125 Kreuning J, Lindeman J, Biemond I et al. Serological parameters in assessment of degree of gastritis in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 609–614
- 126 Con SA, Con-Wong R, Con-Chin GR et al. Serum pepsinogen levels, *Helicobacter pylori* CagA status, and cytokine gene polymorphisms associated with gastric premalignant lesions in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2631–2636
- 127 Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia* 2004; 6: 449–456
- 128 Urita Y, Hike K, Torii N et al. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 795–801
- 129 de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 18–25
- 130 Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764–768
- 131 Yamaji Y, Watabe H, Yoshida H et al. High-risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter* 2009; 14: 81–86
- 132 Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 838–845
- 133 Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N et al. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels. *Int J Cancer* 2008; 123: 917–926
- 134 Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 138–143
- 135 Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 629–637
- 136 Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C et al. Feasibility and costeffectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1594–1604
- 137 Miki K, Fujishiro M, Kodashima S et al. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009; 21: 78–81
- 138 Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P et al. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142–149

- 139 Fukuda H, Saito D, Hayashi S et al. Helicobacter pylori infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 64-71
- 140 Kikuchi S, Wada O, Miki K et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 1994; 73: 2695-2702
- 141 Knekt P, Teppo L, Aromaa A et al. Helicobacter pylori IgA and IgG antibodies, serum pepsinogen I and the risk of gastric cancer: changes in the risk with extended follow-up period. *Int J Cancer* 2006; 119: 702-705
- 142 Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K et al. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995; 30: 452-460
- 143 Kokkola A, Louhimo J, Puolakkainen P et al. Helicobacter pylori infection and low serum pepsinogen I level as risk factors for gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1032-1036
- 144 Kwak MS, Kim N, Lee HS et al. Predictive power of serum pepsinogen tests for the development of gastric cancer in comparison to the histologic risk index. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2275-2282
- 145 Miki K, Ichinose M, Kawamura N et al. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 111-114
- 146 Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM. Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 537-540
- 147 Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM et al. Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 461-466
- 148 Parthasarathy G, Maroju NK, Kate V et al. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 166-170
- 149 Ren JS, Kamangar F, Qiao YL et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009; 58: 636-642
- 150 Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M et al. Japan Public Health Center Study Group Effect of Helicobacter pylori infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1341-1347
- 151 Shiotani A, Iishi H, Uedo N et al. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer* 2005; 115: 463-469
- 152 So JB, Yeoh KG, Mochala S et al. Serum pepsinogen levels in gastric cancer patients and their relationship with Helicobacter pylori infection: a prospective study. *Gastric Cancer* 2002; 5: 228-232
- 153 Sugiu K, Kamada T, Ito M et al. Anti-parietal cell antibody and serum pepsinogen assessment in screening for gastric carcinoma. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 303-307
- 154 Yoshihara M, Hiyama T, Yoshida S et al. Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 760-764
- 155 Hattori Y, Tashiro H, Kawamoto T et al. Sensitivity and specificity of

mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 1210–1215

156 Kitahara F, Kobayashi K, Sato T et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693–697

157 Westerveld BD, Pals G, Lamers CB et al. Clinical significance of pepsinogen A isozymogens, serum pepsinogen A and C levels, and serum gastrin levels. *Cancer* 1987; 59: 952–958

158 You WC, Blot WJ, Zhang L et al. Serum pepsinogens in relation to precancerous gastric lesions in a population at high risk for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 113–117

159 Yoshihara M, Sumii K, Haruma K et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1090–1096

160 Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 1086–1090

161 Miki K, Morita M, Sasajima M et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 735–739

162 Pharoah PD, Guilford P, Caldas C International Gastric Cancer Linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (Ecadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121: 1348–1353

163 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436–444

164 Watson P, Vasen HF, Mecklin JP et al. The risk of extra-colonic, extraendometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444–449

165 Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138: 487–492

166 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447–1453

167 van Lier MG, Westerman AM, Wagner A et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut* 2011; 60: 141–147

168 Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980–1982

169 Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer* 2009; 102: 237–242

170 Bakir T, Can G, Erkul S et al. Stomach cancer history in the siblings of patients with gastric carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 401–408

171 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 50–55

172 Palli D, Galli M, Caporaso NE et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 15–18

173 García-González MA, Lanás A, Quintero E et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti-inflammatory cytokine gene

- polymorphisms in whites: a nationwide multicenter study in Spain. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1878–1892
- 174 Dhillon PK, Farrow DC, Vaughan TL et al. Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *Int J Cancer* 2001; 93: 148–152
- 175 Minami Y, Tateno H. Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case–control study. *Cancer Sci* 2003; 94: 540–547
- 176 Eto K, Ohyama S, Yamaguchi T et al. Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *Eur J Sur Oncol* 2006; 32: 743–748
- 177 Hong SH, Kim JW, Kim HG et al. Glutathione S-transferases (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and N-acetyltransferase 2 polymorphisms and the risk of gastric cancer. *J Prev Med Public Health* 2006; 39: 135–140
- 178 Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer* 2008; 123: 1429–1432
- 179 Bernini M, Barbi S, Roviello F et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer* 2006; 9: 9–13
- 180 Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D et al. Helicobacter pylori infection and gastric histology in firstdegree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1128–1133
- 181 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1–241
- 182 Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680–1687
- 183 Amieva MR, El-Omar EM. Host–bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2008; 134: 306–323
- 184 Machado JC, Figueiredo C, Canedo P et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 364–371
- 185 Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636–1644
- 186 Basso D, Zambon CF, Letley DP et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2008; 135: 91–99
- 187 El-Omar EM, Carrington M, Chow WH. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398–402
- 188 Yin M, Hu Z, Tan D et al. Molecular epidemiology of genetic susceptibility to gastric cancer: focus on single nucleotide polymorphisms in gastric carcinogenesis. *Am J Transl Res* 2009; 1: 44–54
- 189 Persson C, Canedo P, Machado JC et al. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A a HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011;

173: 259–270

190 Wang P, Xia HH, Zhang JY et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;

120: 552–562

191 Camargo MC, Mera R, Correa P et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1674–1687

192 Xue H, Lin B, Ni P et al. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1604–1617

193 Kamangar F, Cheng C, Abnet CC et al. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk – a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1920–1928

194 Loh M, Koh KX, Yeo BH et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2562–2568

195 Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–255

196 Rugge M, Leandro G, Farinati F et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995; 76: 376–382

197 Rugge M, Cassaro M, Di Mario F et al. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED) The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003; 52: 1111–1116

198 de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59: 1030–1036

199 Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93: 1009–1013

200 Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 021–5

201 Weinstein WM, Goldstein N. Gastric dysplasia and its management. *Gastroenterology* 1994; 107: 1543–1559

202 Ching CK. Can we justify resecting all gastric epithelial dysplastic lesions? *Gastroenterology* 1995; 108: 1955–1956

203 Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK et al. Gastric adenomas: intestinal type and gastric type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *Am J Surg Pathol* 2000; 26: 1276–1285

204 Hosokawa O, Watanabe K, Hatorri M et al. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy* 2001; 33: 301–305

205 de Dombal FT, Price AB, Thompson H et al. The British Society of Gastroenterology early gastric cancer/dysplasia survey: an interim report. *Gut* 1990; 31: 115–120

206 Sipponen P, Kekki M, Siurali M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric cancer: comparison with a representative population sample. *Cancer* 1983; 52: 1062–1068

207 Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal



epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 114–118

208 Kim YJ, Park JC, Kim JH et al. Histologic diagnosis based on forceps biopsy is not adequate for determining endoscopic treatment of gastric adenomatous lesions. *Endoscopy* 2010; 42: 620–626

209 Kim ES, Jeon SW, Park SY et al. Where has the tumor gone? The characteristics of cases of negative pathologic diagnosis after endoscopic mucosal resection *Endoscopy* 2009; 41: 739–745

210 Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431–1438

211 Morson BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Br J Cancer* 1955; 9: 377–385

212 Vannella L, Lahner E, Osborn J et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1042–1050

213 Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 471–481

214 Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology* 1999; 116: 1217–1229

215 Kimura A, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy* 1969; 1: 87–97

216 Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110–1113

217 Tosi P, Filipe MI, Luzi P et al. Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. *J Pathol* 1993; 169: 73–78

218 Ramesar KC, Sanders DS, Hopwood D. Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1287–1290

219 Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A et al. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 307–312

220 Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003; 94: 235–239

221 Shimizu N, Ikehara Y, Inada K et al. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000; 60: 1512–1514

222 Maruta F, Sugiyama A, Ishizone S et al. Eradication of *Helicobacter pylori* decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 2005; 40: 104–105

223 Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1666–1671

224 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review

and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12: 0232–38

225 de Vries AC, Kuipers EJ. Reviewarticle: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 0225–35

226 Wang J, Xu L, Shi R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253–260

227 Annibale B, Aprile MR, D’ambra G et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 625–634

228 Satoh K, Kimura K, Takimoto T et al. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 236–240

229 Correa P, Fontham ET, Bravo JC et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881–1888

230 Mera R, Fontham ET, Bravo LE et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536–1540

231 Wong BC, Lam SK, Wong WM. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187–194

232 Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME et al. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 133–141

233 Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121–128

234 Kim N, Park RY, Cho SI et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 448–454

235 Leung WK, Lin SR, Ching JY et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244–1249

236 You WC, Brown LM, Zhang L et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974–983

237 Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1037–1042

238 Take S, Mizuno M, Ishiki K et al. The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2011; 46: 318–324

239 Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392–397

240 Uemura N, Mukai T, Okamoto S et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639–642

241 Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y et al. Eradication of *Helicobacter pylori*



infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 544–547

242 Yang HB, Sheu BS, Wang ST et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1642–1649

243 Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772–781

244 Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1–12

245 Malfertheiner P, Mégraud F, O’Morain C et al. European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG) Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167–180

246 Fock KM, Katelaris P, Sugano K. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587–1600

247 Shin DW, Yun YH, Choi IJ et al. Cost-effectiveness of eradication of Helicobacter pylori in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer. *Helicobacter* 2009; 14: 536–544

248 Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1784–1791

249 Tian W, Zhao Y, Liu S et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 288–298

250 Leung WK, Ng EK, Chan FK et al. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4766–4772

251 Zhang LJ, Wang SY, Huo XH et al. Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2731–2738

252 Hung KH, Yang HB, Cheng HC et al. Short-term celecoxib to regress long-term persistent gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 48–53

253 Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N et al. Preventive effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on cancer development in extensive metaplastic gastritis, a Helicobacter pylori-negative precancerous lesion. *Int J Cancer* 2010; 126: 1467–1473

254 Yang HB, Cheng HC, Sheu BS et al. Chronic celecoxib users more often show regression of gastric intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 455–461

255 Wu CY, Wu MS, Kuo KN et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2952–2957

256 Plummer M, Vivas J, Lopez G et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 137–

- 257 Mason J, Axon AT, Forman D et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 559–568
- 258 Parsonnet J, Harris RA, Hack HM et al. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150–154
- 259 Davies R, Crabbe D, Roderick P et al. A simulation to evaluate screening for *Helicobacter pylori* infection in the prevention of peptic ulcers and gastric cancers. *Health Care Manag Sci* 2002; 5: 249–258
- 260 Roderick P, Davies R, Raftery J et al. The costeffectiveness of screening for *Helicobacter pylori* to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1–86
- 261 Roderick P, Davies R, Raftery J et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen* 2003; 10: 148–156
- 262 Leivo T, Salomaa A, Kosunen TU et al. Cost-benefit analysis of *Helicobacter pylori* screening. *Health Policy* 2004; 70: 85–96
- 263 Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 709–716
- 264 Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M et al. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009; 124: 157–166
- 265 Lee YC, Lin JT, Wu HM et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 875–885
- 266 Lee HY, Park EC, Jun JK et al. Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 245–250
- 267 Xie F, Luo N, Blackhouse G et al. Cost-effectiveness analysis of *Helicobacter pylori* screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 87–95
- 268 Xie F, Luo N, Lee HP. Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and <sup>13</sup>C-urea breath test for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a markov model. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3021–3027
- 269 Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159: 142–148
- 270 Yeh JM, Hur C, Kuntz KMet al. Cost-effectiveness of treatment and endoscopic surveillance of precancerous lesions to prevent gastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 2941–2953
- 271 Hassan C, Zullo A, Di Giulio E et al. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance