



# Nastanek intestinalne metaplazije in njena reverzibilnost – mit ali resnica?

## The development of intestinal metaplasia and its reversibility – myth or truth?

Jan Drnovšek<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova cesta 2, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 62–71

*Ključne besede: intestinalna metaplazija, predrakava sprememba rak, Helicobacter pylori*

*Keywords: intestinal metaplasia, precancerous lesion, cancer, Helicobacter pylori*

### POVZETEK

Intestinalna metaplazija želodčne sluznice je predrakava sprememba, ki predstavlja ključno stopnjo v nastanku adenokarcinoma želodca. Najpogosteje je posledica kronične okužbe s *Helicobacter pylori*, na njen nastanek pa vplivajo tudi genetski, prehranski in okoljski dejavniki. Epidemiološko je intestinalna metaplazija pogostejša v starejši populaciji, predvsem v regijah z visoko prevalenco okužbe s *Helicobacter pylori*. Histopatološko razlikujemo kompletno in inkompletno obliko, pri čemer slednja predstavlja večje tveganje za maligno transformacijo. Kljub uspešni eradikaciji bakterije *Helicobacter pylori* velja intestinalna metaplazija kot točka brez povratka v kancerogeni kaskadi, njena reverzibilnost pa ostaja vprašljiva. Napredek na področju molekularnih raziskav odpira nove možnosti zgodnjega prepoznavanja bolnikov z visokim tveganjem ter razvoja dodatnih pristopov pri preprečevanju raka želodca.

### ABSTRACT

Gastric intestinal metaplasia is a precancerous lesion which represents a key stage in the sequence leading to gastric adenocarcinoma. It most commonly arises as a consequence of chronic *Helicobacter pylori* infection, in conjunction with genetic, dietary, and environmental factors. Intestinal metaplasia is more prevalent in older populations and in regions with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Histologically, it is classified as complete or incomplete, with the latter carrying a higher risk of malignant transformation. Despite successful eradication of *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia remains considered a point of no return in the gastric carcinogenic cascade, and its reversibility remains uncertain. Advances in molecular research provide new opportunities for the earlier identification of high-risk patients and the targeted prevention of gastric cancer.

Asist. dr. Jan Drnovšek, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana.

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova cesta 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan.drnovsek@kelj.si

## UVOD

Intestinalna metaplazija (IM) želodčne sluznice je histopatološka sprememba, pri kateri se normalni epitelij želodčne sluznice zamenja z intestinalnim tipom epitelija, propadle parietalne celice pa nadomestijo celice, podobne tistim v črevesni sluznici in vsebujejo čašaste, Panethove in absorptivne celice (1, 2). Uveljavljen patogenetski model nastanka želodčnega raka, poimenovan po *P. Correa*, predpostavlja, da dolgotrajno vnetje želodčne sluznice, najpogosteje zaradi okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), vodi v kronični gastritis, ki sčasoma napreduje v atrofični gastritis (AG), IM, kasneje v displazijo in nazadnje v raka želodca intestinalnega tipa (3). Za AG je značilna izguba žleznega epitelija, kar vodi v zmanjšano funkcionalnost sluznice in predispozicijo za nadaljnje patološke spremembe (4). Naslednja faza v zaporedju je nastanek IM, pri kateri spremenjena želodčna sluznica pridobi morfološke značilnosti intestinalnega epitela (5). Tako kronični AG kot IM veljata za predrakavi stanji, saj neodvisno predstavljata tveganje za razvoj displazije in raka želodca (6). V literaturi velja prisotnost AG kot potencialno reverzibilno stanje, stadij IM pa kot točka brez povratka v procesu kancerogeneze (v ang. literaturi 'point of no return') (3). Razlog, zakaj do IM in nastanka raka želodca pride le pri nekaterih okuženih bolnikih, je poleg imunskega odgovora gostitelja in dejavnikov okolja, tudi prisotnost virulencnih genov bakterije *H. pylori*, ki s sinergističnim delovanjem omogočajo kolonizacijo in indukcijo bolezni (7). Poleg okužbe s *H. pylori* so pri nastanku predrakavih in rakavih sprememb želodca udeleženi tudi drugi, posamezniku lastni dejavniki tveganja. Slednji vključujejo bolnikovo starost, moški spol, etično pripadnost, krvno skupino, družinsko obremenitev z rakom želodca, biliarni refluks, pomanjkanje vitamina C in folatov, kajenje, prekomerno uživanje alkohola in prehranske navade, vključno z uživanjem močno soljene, začinjene in konzervirane hrane (8–14). Razvoj kancerogeneze raka želodca intestinalnega tipa je v veliki meri odvisen od tipa IM, ki jo glede na histopatološke značilnosti razvrščamo v tri glavne tipe: tip I (kompletna IM), tip II

(inkompletna IM) in tip III (inkompletna IM) (15–17). Histopatološka klasifikacija temelji na prisotnosti različnih celičnih vrst in njihovih funkcionalnih značilnostih, kar pomembno vpliva na tveganje za maligno transformacijo. Razumevanje histopatoloških značilnosti različnih podtipov IM je ključnega pomena za oceno tveganja za napredovanje bolezni v maligni stadij. Številne študije kažejo, da je stopnja diferenciacije celic, vrsta izločenih mucinov ter obseg prizadetosti sluznice želodca pomembno povezana z nadaljnjim razvojem predrakavih lezij v intestinalni tip adenokarcinoma želodca (13, 17).

## PREVALENCIA INTESTINALNE METAPLAZIJE

Podatki o prevalenci IM so omejeni, saj bolezen večinoma poteka asimptomatsko, brez značilnih kliničnih znakov. Zaradi tega je za njeno odkrivanje potrebna endoskopska preiskava z odvzemom številnih biopsij želodčne sluznice. Razpoložljivi podatki iz literature nakazujejo pomembne geografske razlike v prevalenci IM, saj se ta vrednost giblje med 7 % in 25,3 %, in je odvisna od specifičnih okoljskih, genetskih in metodoloških dejavnikov, ki vplivajo na rezultate raziskav (18–23). V Evropi je celokupna prevalenca IM pri bolnikih, ki so opravili rutinski endoskopski pregled zgornjih prebavil, ocenjena na 13,8 % do 19 % (20, 24). Nizozemska študija je ugotovila IM pri 25,3 % bolnikov, ki so opravili ezofagogastroduodenoskopijo zaradi dispepsije (25). Prevalenca IM pri bolnikih s *H. pylori* je znašala 33,9 % v primerjavi z 15,2 % pri bolnikih brez tovrstne okužbe. Evropska multicentrična študija je ugotovila 31,4 % prevalenco IM pri bolnikih s *H. pylori* okužbo (26). Na območjih z visoko incidenco, kot sta Japonska in Kitajska, je prevalenca IM pri bolnikih, okuženih s *H. pylori*, 37 % in 29,3 % (27). Nasprotno je bila prevalenca IM pri bolnikih brez okužbe s *H. pylori* nizka in je znašala približno 2 % (28, 29).

Edina slovenska raziskava, ki je vključila bolnike z duodenalnim ulkusom, je ugotovila 15,4 % prevalenco IM (30).

## VLOGA INTESTINALNE METAPLAZIJE PRI NASTANKU RAKA ŽELODCA

V literaturi velja prisotnost AG za potencialno reverzibilno stanje, saj ta po eradikaciji *H. pylori* pogosto regradirata, pojav IM pa tradicionalno velja kot 'točka brez povratka' pri nastanku raka želodca (3), kar pomeni, da so celične spremembe postale praktično nepopravljive. Predvidevamo, da lahko eradikacija *H. pylori* verjetno zmanjša tveganje za nastanek raka želodca oziroma upočasniti potek kancerogeneze, vendar dve metaanalizi nista potrdili signifikantnega zmanjšanja tveganja za nastanek raka želodca po eradikaciji *H. pylori* pri bolnikih, ki so že imeli IM (31, 32).

Ob trajni izpostavljenosti škodljivim dejavnikom, ki inducirajo vnetje želodčne sluznice, bodisi okužba s *H. pylori* ali drugi okoljski dejavniki, lahko IM napreduje v displazijo, kar je posledica kopičenja celičnih sprememb v metaplastični sluznici. Displazija označuje že zgodnje neoplastične spremembe s prisotnostjo celične atipije in arhitekturnih motenj, kar nakazuje na visoko tveganje za prehod v zgodnji rak želodca (33). Displazija je histološko definirana kot neoplastični epitel brez znakov invazije in je predkancerозна sprememba v ožjem smislu. Na podlagi celičnih in jedrnih značilnosti ločimo displazijo nizke in visoke stopnje. Displazija pogosto predstavlja zadnjo fazo pred nastankom invazivnega želodčnega adenokarcinoma intestinalnega tipa (34, 35). Ta stopnja je posledica dolgotrajnega patološkega procesa, v katerem igra ključno vlogo okužba s *H. pylori*, skupaj z drugimi dejavniki, kot so genetska nagnjenost in okoljski vplivi (36, 37).

Displazija nizke stopnje lahko kljub uspešni *H. pylori* eradikaciji napreduje v 10–20 % v displazijo visoke stopnje, slednja pa je povezana z dva do šest odstotno letno incidenco napredovanja v raka želodca intestinalnega tipa (35). Bolniki z displazijo visoke stopnje imajo 40-krat povečano tveganje za nastanek raka želodca v primerjavi s posamezniki brez displazije (40, 41).

Kljub temu, da je povezanost med IM in rakom želodca dobro poznana, ni jasno ali rak želodca vznikne v področju metaplastične sluznice, ali je slednja zgolj napovedni dejavnik za nastanek raka želodca intestinalnega tipa. Kljub temu, da je IM znan dejavnik tveganja za nastanek intestinalnega tipa raka želodca, je tudi pri številnih bolnikih z difuznim tipom raka želodca prisotna difuzna IM (41). Vzročna povezava ni pojasnjena.

Prevalenca IM v populaciji ni zgolj odvisna od prisotnosti okužbe z bakterijo *H. pylori*, ki je že dolgo priznan vodilni etiološki dejavnik za nastanek IM, temveč je povezana tudi s staranjem posameznika. Raziskave so pokazale, da se prevalenca IM povečuje s starostjo, kar je pogosto povezano z dolgotrajno izpostavljenostjo kroničnim vnetnim procesom, ki povzročajo strukturne spremembe v želodčni sluznici, kar povečuje verjetnost za razvoj IM in kasneje želodčnega raka (9).

Letno za rakom želodca zbolijo približno 0,1 % bolnikov z AG, 0,25 % bolnikov z IM, 0,6 % bolnikov z blago do zmerno displazijo in 6 % bolnikov z displazijo visoke stopnje (28). Pri vzhodnoazijskih populacijah je tveganje višje, in sicer približno 1,5 % z AG, 8 % z IM, 10 % blago do zmerno displazijo in 73 % bolnikov z displazijo visoke stopnje vsakoletno napreduje v rak želodca (42). Zanimiva je hipoteza, da bo statistično gledano eden izmed 39 bolnikov z IM razvil adenokarcinom želodca v naslednjih 20 letih (28).

Tveganje za nastanek adenokarcinoma želodca se razlikuje glede na vrsto in obseg IM. Pri bolnikih z inkompletno IM je relativno tveganje za razvoj raka želodca 3,3-krat večje kot pri tistih s kompletnim tipom IM (43). Portugalska študija je dokazala, da je 31 % bolnikov z inkompletno IM razvilo displazijo nizke stopnje in 6,9 % displazijo visoke stopnje v primerjavi s samo 8 % bolnikov s kompletnim tipom IM, ki so razvili zgolj displazijo nizke stopnje (44).

Obseg in porazdelitev IM sta ključna pri stratifikaciji tveganja za nastanek karcinoma želodca. Ločimo štiri vzorce porazdelitve IM in sicer 1) fokalni tip, ki sestavljen iz razpršenih žarišč IM, večinoma na mali krivini želodca in angularni gubi, 2) pretežno antralni tip IM, ki prevladuje v antrumu, vključuje večino antruma vzdolž velike in male krivine in zajema tudi angularno gubo, 3) 'Magenstrasse – želodčna cesta' IM se širi vzdolž male krivine od kardije do pilorusa in sega tudi do velike krivine prepilorično, 4) difuzni tip IM zajema večji del sluznice želodca, z izjemo fundusa. Fokalni in pretežno antralni vzorec IM sta bila enako pogosta pri bolnikih s karcinomom in brez karcinoma želodca; večinoma je šlo za kompletno IM. Drobna žarišča IM antralno torej niso povezana z visokim tveganjem za razvoj karcinoma želodca (45).

Več študij je dokazalo, da obsežna IM korelira s povečanim tveganjem za nastanek adenokarcinoma želodca (29). Pri difuznem tipu in tipu 'želodčna cesta' so našli predvsem inkompletno IM in povezavo s karcinomom: pri difuznem je bil karcinom prisoten 6-krat pogosteje, pri 'želodčni cesti' pa 12-krat pogosteje kot pri ostalih dveh tipih IM (45–47).

## DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK INTESTINALNE METAPLAZIJE

Kronična okužba z bakterijo *H. pylori* predstavlja glavni etiološki dejavnik za nastanek adenokarcinoma želodca z izjemo raka kardije pri odraslih (18, 48–50).

Več kot dve tretjini vseh rakov želodca je diagnosticiranih po 55. letu starosti, približno dve tretjini rakov pa je odkritih pri moških (8). Razlog za slednjo ugotovitev je najverjetneje več faktorski. Razliko lahko delno pripišemo kajenju (ki je pogostejše pri moških), delno pa zaščitni vlogi estrogena, saj povečana plodnost in pozna menopavza zmanjšujeta tveganje za nastanek raka želodca pri ženskah (9). Posamezniki z družinsko obremenit-

vijo z rakom želodca so izpostavljeni višjemu tveganju za razvoj IM, kar nakazuje, da imajo genetski dejavniki pomembno vlogo pri nastanku te predrakave spremembe (13, 22, 51).

Po podatkih prospektivne kohortne raziskave imajo posamezniki s krvno skupino A za 20 % večjo možnost za nastanek raka želodca v primerjavi z drugimi krvnimi skupinami (52).

Etnična pripadnost igra pomembno vlogo pri tveganju za nastanek raka želodca. Incidenca raka želodca z izjemo kardije je pri osebah afro-ameriškega, vzhodnoazijskega ali pacifiškega porekla skoraj dvakrat višja kot pri belopolnih (53). Podoben vzorec porazdelitve IM je ugotovila tudi študija, v kateri so pregledali 800.000 želodčnih biopsij, odvzetih v Združenih državah Amerike, in je pokazala 20 % razširjenost IM pri osebah vzhodno-azijskega porekla, 12 % razširjenost pri Latinoameričanih in 8 % razširjenost pri vseh drugih etničnih skupinah (28).

Kajenje tobaka je drugi najpomembnejši okoljski dejavnik pri nastanku raka želodca, saj je prisoten pri 11 % vseh bolnikov z rakom želodca (54). Po podatkih obširne kitajske populacijske študije uporaba tobaka povečuje tudi tveganje za nastanek IM in podvaja tveganje za njeno napredovanje v displazijo (10).

Duodenogastrični refluks oziroma refluks žolčnih kislin v lumen želodca povzroča ponavljajočo se poškodbo želodčne sluznice, kar pri bolnikih s *H. pylori* pozitivnim gastritisom predstavlja dodaten dejavnik tveganja za nastanek IM in želodčnega raka (11). Žolčne kisline namreč povečajo izražanje CDX 2, za črevo specifičnega transkripcijskega faktorja, ki usmerja in ohranja črevesno diferenciacijo v želodčni sluznici (55), in posredno poškodujejo celično deoksiribonukleinsko kislino (DNK) z indukcijo oksidativnega stresa in proizvodnjo reaktivnih kisikovih spojin, ki spodbujajo nastanek IM ter kopičenje mutacij, kar posledično vodi do povečanega tveganja za nastanek raka želodca (56).

Vloga prehrane je dobro raziskana v patogenezi raka želodca. Uživanje močno slane hrane je povezano s povečanim tveganjem za okužbo s *H. pylori* in njegovo povečano ekspresijo cag A (12, 57). Uživanje predelanega, dimljenega ali konzerviranega mesa je povezano s tveganjem za nastanek raka želodca z izjemo raka kardije in sorazmerno odvisno od zaužite količine (58). Nitritni in nitratni dodatki namreč tvorijo rakotvorne spojine, ko se povežejo z aminokislinami. Podobni kancerogeni nastajajo z zaužitjem hema iz mesa v človeškem prebavnem traktu (59). Zelenjava in sadje v prehrani imata zaščitno vlogo (60), dodajanje folne kisline pa je na mišjih modelih pokazalo zmanjšanje vnetja želodčne sluznice ob sočasni okužbi s *H. pylori* (61).

Številne tuje raziskave so preučevale tudi vpliv nesteroidnih protivnetnih učinkovin, acetilsalicilne kisline, statinov in antioksidantov na kancerogenezo. Prekomerno ekspresijo ciklooksigenaze 2 (COX 2) najdemo tako pri preneoplastičnih lezijah kot sta IM in displazija, kot tudi pri razvitem raku želodca. Predvideva se, da COX 2 spodbuja rast malignih celic, zavira apoptozo in pospešuje angiogenezo. Po uspešni *H. pylori* eradikaciji se ekspresija COX 2 zmanjša (62). Več epidemioloških študij je preučevalo vpliv uporabe selektivnih COX 2 zaviralcev (celekoksib) na potek IM pri bolnikih z okužbo s *H. pylori* in brez nje. Potrebni bo več prospektivnih raziskav, ki bodo blagodejni učinek uporabe selektivnih COX 2 inhibitorjev potrdile ali ovrgele (63). Vloga statinov pri zavori kancerogeneze bi lahko bil njihov antiproliferativni in proapoptotski efekt, vendar zaenkrat ne obstaja dovolj tovrstnih dokazov (64).

Vsako kronično vnetje je povezano s povečanim nastankom prostih kisikovih radikalov, ki spodbujajo kancerogenezo preko neposredne poškodbe DNK in zaviranjem apoptoze. Učinkovine z antioksidantnim učinkom kot sta vitamina C in E, karotenoidi in selen bi glede na patogenetski mehanizem lahko imele protektivno vlogo v procesu kancerogeneze, vendar zaenkrat ne obstaja dovolj dokazov, ki bi podpirali njihovo rutinsko uporabo v klinični praksi (65).

## REVERZIBILNOST INTESTINALNE METAPLAZIJE

V zadnjem desetletju je bilo objavljenih več študij, ki so preučevale reverzibilnost IM, kljub temu da slednja velja kot nepovratna histopatološka sprememba v nastanku intestinalnega tipa raka želodca. Velike perspektivne študije namreč niso potrdile zmanjšanja incidence raka želodca po eradikaciji *H. pylori* v skupini bolnikov z obstoječo IM (32, 66).

Te domneve so potrdili izsledki perspektivnih raziskav, zasnovanih z namenom ocene vpliva eradikacije *H. pylori* na AG in IM pri bolnikih, pri katerih je bila okužba uspešno eradikirana. V eni od teh študij so po eradikaciji opazili izrazito regresijo histoloških sprememb, povezanih z akutnim in kroničnim gastritisom; a je stopnja atrofije sluznice in IM ostala nespremenjena eno leto po eradikaciji *H. pylori* (67). O podobnih rezultatih brez regresije IM so poročali v novejši podrobni histološki analizi 88 antralnih biopsij, odvzetih pri bolnikih z IM pred eradikacijo *H. pylori* in nekaj mesecev po njej (68). Več drugih manjših študij, vse s kratkimi intervali opazovanja, je poročalo o podobnih rezultatih (69,70). Po drugi strani pa druge perspektivne študije z daljšimi intervali opazovanja poročajo o delni regresiji IM (71–73). Kodama in sodelavci domnevajo, da bi razlog za to diskrepanco izsledkov lahko bil preprosto v počasnem poteku reverzibilnosti IM v opazovanem obdobju (71). Delno reverzibilnost IM posredno potrjuje tudi metaanaliza, ki je potrdila zmanjšano pojavnost raka želodca pri vseh bolnikih po izkoreninjenju *H. pylori*, vključno z bolniki z IM (74). Druga nedavna metaanaliza je neposredno obravnavala naravni potek IM in sicer v 32 % od 20 relevantnih študij je bila ugotovljena njena regresija, v 43 % pa njena obstojnost (75).

Ena izmed ključnih raziskav na tem področju je bila študija Hwanga in sodelavcev, ki je preučevala hipotezo o potencialni reverzibilnosti IM (76). Namen te študije je bil oceniti reverzibilnost AG

in IM na podlagi zaporednih ocen med izhodiščno in več zaporednimi kontrolnimi preiskavami v obsežni korejski kohorti z dolgoročnim intervalnim spremljanjem. Bolniki z displazijo in rakom želodca so bili izključeni iz analize. V raziskavo je bilo vključenih skupno 598 bolnikov, razdeljenih v tri skupine: skupina bolnikov brez okužbe s *H. pylori*, skupina po uspešni eradikaciji *H. pylori* in skupina z neuspešno eradikacijo *H. pylori*.

V skupini po eradikaciji *H. pylori* se je stanje atrofičnega gastritisa tako v antrumu kot v korpusu statistično značilno izboljšalo pri vseh kontrolnih preiskavah v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Po več kot enem letu po eradikaciji *H. pylori* je prišlo do izboljšanja AG v antrumu in korpusu v primerjavi s prvim kontrolnim pregledom, vendar ni bilo statistično značilne razlike po 1, 2, 3–4 in  $\geq 5$  letih v primerjavi s skupino brez predhodnje okužbe *H. pylori*.

Učinek eradikacije *H. pylori* se je nekoliko razlikoval v primeru IM. V skupini bolnikov po eradikaciji *H. pylori* se je stadij IM v antrumu in korpusu neprekinjeno zmanjševal po prvem letu spremljanja dalje v primerjavi z izhodiščnim stanjem. Kljub temu IM v antrumu in korpusu v obdobju dveh let po uspešni eradikaciji ni dosegla ravni skupine bolnikov brez predhodne okužbe s *H. pylori*. Pri  $\geq 5$  letih po eradikaciji se je stadij IM v antrumu izboljšal do stopnje, ki ni bila več statistično značilno različna od skupine bolnikov brez *H. pylori* okužbe v preteklosti. Po  $\geq 3$  letih po eradikaciji se je IM v korpusu izboljšala do ravni, ki se ni bistveno razlikovala od skupine brez okužbe s *H. pylori*.

V tej raziskavi sta se torej AG in IM tako v antrumu kot v korpusu v različnih intervalih spremljanja nenehno izboljševala po uspešni eradikaciji *H. pylori* do točke, ko se nista bistveno razlikovali od skupine brez predhodne okužbe s *H. pylori*. Ugotovitve te raziskave so torej pokazale, da je pri odraslih bolnikih po uspešni eradikaciji bakterije *H. pylori* prišlo do signifikantne regresije tako AG kot IM ob vseh naslednjih kontrolnih preiskavah. Ta raziskava je podprla hipotezo, da bi IM v dolo-

čenih primerih, kljub svoji dolgoletni povezavi z nastankom raka želodca, lahko bila reverzibilna sprememba (76).

Obstaja več možnih razlag, zakaj se AG in IM različno odzivata na eradikacijo *H. pylori*. Med drugim je treba upoštevati napredovanje histoloških sprememb. Za prehod atrofičnega gastritisa v IM in končno v raka želodca, je pogosto potrebnih več kot deset let, zato je pričakovati tudi obratno, da morebitna reverzibilnost IM traja dlje časa.

Druge raziskave prav tako nakazujejo, da je eradikacija okužbe *H. pylori* lahko povezana s spremembo naravnega poteka AG in IM. Ključni izsledki vključujejo ponovno vzpostavitev skoraj normalne sluznice predhodne atrofije ter izboljšanje IM, vendar pa je za doseg popolne regresije IM potrebno daljše spremljanje in večji vzorec bolnikov, ki bi učinke jasno potrdili (77). Večina raziskav, ki so temeljile le na kratkoročnem sledenju bolnikov, ni zaznala opaznih sprememb v stanju želodčne sluznice po eradikaciji *H. pylori*. To pomeni, da omejeno časovno okno spremljanja pogosto ne zadostuje za potrditev morebitne regresije patoloških sprememb, saj napredovane spremembe, povezane z remodeliranjem želodčne sluznice, običajno potrebujejo daljše časovno obdobje. Uspešna eradikacija *H. pylori* je bila ključni dejavnik v procesu regresije tako atrofičnega gastritisa kot IM, vendar pa so v tem procesu pomembni tudi drugi dejavniki, ki vplivajo na izid bolezni. Reverzibilnost IM zahteva daljše časovno obdobje kakor AG (78). Houghton in sodelavci so namreč ugotovili, da lahko kronično vnetje želodčne sluznice privede do odpovedi matičnih celic želodčne sluznice in do posledične rekrutacije matičnih celic, ki izvirajo iz kostnega mozga (79). V razmerah vnetnega okolja se te celice ne diferencirajo ustrezno, temveč napredujejo v smer IM (80).

Drug razlog za različna odziva AG in IM na eradikacijo *H. pylori* je lahko povezan z različnimi dejavniki tveganja za njun nastanek. Pri nastanku atrofičnega gastritisa imajo pomembno vlogo viru-

lenčni geni bakterije *H. pylori*, kot sta *cagA* in *vacA*, medtem ko pri IM, poleg okužbe s *H. pylori*, pomemben vpliv prispevajo tudi okoljski in gostiteljevi dejavniki (81). Kljub temu, da se po eradicaciji *H. pylori* učinek njegovih virulenčnih dejavnikov izgubi, okoljski in gostiteljevi dejavniki pa se ne spremenijo, ne pride do regresa IM.

Drugi dejavniki za nastanek IM so spol, krvna skupina, starost, kajenje, uživanje alkohola, konzumiranje začinjene in soljene hrane, duodenogastrični refluks, pomanjkanje vitamina C in folatov v prehrani ter družinska obremenitev z rakom želodca (8–14). Ti dejavniki so lahko tako pozitivni kot negativni v smislu vpliva na hitrost in obseg regresije IM. Upoštevajoč te dejavnike je mogoče pričakovati, da bo IM pri nekaterih bolnikih napredovala kljub uspešni eradicaciji *H. pylori*, kar nakazuje potrebo po celostnem pristopu pri obravnavi teh bolnikov, saj ni mogoče vnaprej napovedati regresije zgolj na podlagi eradikacije okužbe.

Izsledki raziskav odpirajo številna vprašanja o drugih dejavnikih, ki vplivajo na hitrost in stopnjo regresije AG in IM. Nasprotujoči rezultati številnih dosedanjih študij kažejo, da v nekaterih primerih, kljub uspešni eradicaciji *H. pylori*, ni prišlo do regresije IM. Študije, v katerih so bolnike z IM spremljali po uspešni eradicaciji *H. pylori*, so poročale o različnih izidih, od popolne regresije, stabilizacije stanja in do napredovanja v displazijo ali v raka želodca. Te razlike v izidih lahko pripišemo genetskimi, epigenetskimi in okoljskim dejavnikom, ki jih je potrebno bolje raziskati, da bi lahko natančneje opredelili naravni potek IM (20–24).

Na molekularnem nivoju je 'točka brez povratka' v procesu kancerogeneze verjetno povezana z nepopravljivimi spremembami v genomu metaplastične sluznice. Te spremembe vključujejo kopičenje genetskih mutacij, skrajšanje telomer ter kromosomske preureditve, ki so posledica kompleksnih epigenetskih mehanizmov, zlasti metilacije DNK. Metilacija DNK lahko povzroči

spremembe v ekspresiji genov, ki so ključni za ohranjanje stabilnosti genoma, kar omogoči napredovanje predrakavih sprememb v maligno bolezen. Pri bolnikih z blagimi in zmernimi ravnmi metilacije DNK so po uspešni eradicaciji *H. pylori* dokazali histološko regresijo IM, kar nakazuje, da so v teh primerih genetske spremembe še vedno v fazi, ko je možno doseči obnovo predhodno metaplastične sluznice. Nasprotno pa so napredovane oblike metilacije DNK povezane z nepopravljivimi spremembami, ki vodijo v ireverzibilni obstanek predrakavih sprememb, kar pomeni, da so te spremembe že prešle točko, kjer bi še lahko pričakovali regres IM.

Nedavna študija genomskega in epigenomskega profiliranja IM, ki jo je opravil Huang s sodelavci, je preučevala njeno reverzibilnost (82). V raziskavo je bilo vključenih 82 bolnikov z IM po eradicaciji *H. pylori*. Ob koncu spremljanega obdobja se je pri 6 bolnikih razvila displazija ali rak, pri 61 ni bilo sprememb, regresija IM je pa je bila opažena pri 15 bolnikih. Stopnja metilacije DNK je bila povezana z nagnjenostjo k napredovanju boleznin in je bila najvišja med progresorji, srednja v stabilni skupini in nizka pri bolnikih z regresijo IM. Poleg tega je breme *H. pylori* koreliralo z ravnjo metilacije DNK le v vmesni skupini, ne pa tudi v skupini z visoko stopnjo metilacije, kar bi lahko pojasnilo, zakaj eradikacija *H. pylori* pri teh bolnikih ni vplivala na potek IM. Ravni aberantne metilacije DNK bi tako lahko v prihodnosti nakazovale pravo točko brez povratka v procesu kancerogeneze in ne zgolj histopatološka potrditev IM.

Določanje serumske koncentracije pepsinogena obeta neinvazivno obliko presejanja bolnikov s povišanim tveganjem za preneoplastične spremembe. Želodčna sluznica izloča dve vrsti pepsinogena: pepsinogen I in II. Pri kroničnem atrofičnem gastritisu je zaradi zmanjšane celokupnega števila glavnih celic izločanje pepsinogena I zmanjšano, koncentracija pepsinogena II pa ostaja nespremenjena ali pa je celo povišana zaradi kroničnega vnetja. Zmanjšana serumska koncen-

tracija pepsinogena I na manj kot 70 mg/L in zmanjšano razmerje med pepsinogenom I in II, ki je manjše ali enako od 3 ter z neinvazivnim testiranjem dokazana prisotnost okužbe *H. pylori* omogočajo presejanje bolnikov s povišanim tveganjem za napredovane predrakave spremembe želodčne sluznice kot je IM (83).

## ZAKLJUČEK

Intestinalna metaplazija je ključna predrakava sprememba želodčne sluznice pri nastanku raka želodca, njen pojav je tesno povezan s kronično okužbo s *H. pylori*. Kljub napredku v razumevanju njenih patogenetskih mehanizmov in poznavanju drugih dejavnikov tveganja, ostaja njena reverzibilnost omejena.

## Literatura:

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20 (10): 1161-81.
2. Akasaka Y, Ishi T. Histopathology and molecular pathology of intestinal metaplasia. *Current diagnostic pathology.* 2007; 13 (4): 331-39.
3. 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 (24): 6735-40.
4. Sun L, Jin X, Huang L, Zhao J, Jin H, Chen M, et al. Risk of progression in patients with chronic atrophic gastritis: A retrospective study. *Front Oncol.* 2022; 12: 942091.
5. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (3): 493-8.
6. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol.* junij 2003; 36 (5): 29-36; discussion p.61-62.
7. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 68.
8. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002; 11 (2): 235-56.
9. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut.* 2009; 58 (1): 16-23.
10. Kneller RW, You WC, Chang YS, Liu WD, Zhang L, Zhao L, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84 (16): 1261-6.
11. Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (11): 2101-7.
12. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003; 13 (3): 162-8.
13. Leung WK, Ng EKW, Chan WY, Auyeung ACM, Chan KF, Lam CCH, et al. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (12): 2982-6.
14. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc.* 2016; 84 (1): 18-28.
15. Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology.* 1979; 3 (3): 191-9.
16. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology.* 1980; 4 (3): 271-9.
17. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J.* 1981; 13 (6): 931-9.
18. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (9): 2373-9.
19. Soroorkia S, Kazemina M, Qaderi K, Ziapour A, Hodhodi T, Javanbakht Z. Global prevalence of gastric intestinal metaplasia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2024; 13 (1): 247.

20. Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PET. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis.* 2008; 40 (5): 355-60.
21. Huang RJ, Ende AR, Singla A, Higa JT, Choi AY, Lee AB, et al. Prevalence, risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91 (1): 70-77.
22. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018; 14 (2): 92-101.
23. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of Helicobacter pylori infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology.* 2010; 139 (6): 1894-1901.
24. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of Helicobacter pylori Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 434039.
25. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in Helicobacter pylori gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29 (7): 607-10.
26. Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L, Butruk E, Malfertheiner P, Dítě P, Tchernev K, Wong BC, Gottlow M, Eklund S, Wrangstadh M, Herszényi L, Nagy P; HELIX Study Investigators. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in Helicobacter pylori-positive patients with gastric ulcers. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45 (9): 1048-58.
27. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 784-9.
28. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low-risk Western population. *BMJ.* 2015; 351: h3867.
29. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012; 4 (3): 30-6.
30. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol.* 1999; 188 (1): 24-9.
31. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30 (4): 414-23.
32. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291 (2): 187-94.
33. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016; 31 (2): 201-9.
34. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. [citirano 19. januar 2025]. Dostopno na: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Digestive-System-2010>
35. Xiao S, Lu H, Xue Y, Cui R, Meng L, Jin Z, et al. Long-Term Outcome of Gastric Mild-Moderate Dysplasia: A Real-World Clinical Experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20 (6): 1259-1268.e7.
36. Valente P, Garrido M, Gullo I, Baldaia H, Marques M, Baldaque-Silva F, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer.* 2015; 18 (4): 720-8.
37. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut.* 1999; 45 (5): 784-90.
38. Waters KM, Salimian KJ, Assarzadegan N, Hutchings D, Makhoul EP, Windon AL, et al. Cell polarity (the 'four lines') distinguishes gastric dysplasia from epithelial changes in reactive gastropathy. *Histopathology.* 2021; 78 (3): 453-8.
39. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective. *Digestive and Liver Disease.* 2008; 40 (8): 641-9.
40. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, 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 (5): 1288-96.
41. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51 (4): 365-88.
42. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2019; 13 (6): 596-603.
43. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1023-32.
44. Dimis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004; 57 (2): 177-82.
45. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (6): 1431-8.
46. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31 (9): 1042-50.
47. Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milione M, Delle Fave G, 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 (5): 471-81.
48. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 325 (16): 1127-31.
49. Shirani M, Pakzad R, Haddadi MH, Akrami S, Asadi A, Kazemian H, et al. The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023; 23: 543.
50. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer.* 2015; 136 (2): 487-90.
51. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of Gastric Cancer Among Patients With Intestinal Metaplasia of the Stomach in a US Integrated Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (10): 1420-5.
52. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010; 172 (11): 1280-5.
53. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. [citirano 19. januar 2025]. Dostopno na: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)

54. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 72 (4): 565-73.
55. Li T, Guo H, Li H, Jiang Y, Zhuang K, Lei C, Wu J, Zhou H, Zhu R, Zhao X, Lu Y, Shi C, Nie Y, Wu K, Yuan Z, Fan DM, Shi Y. MicroRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut*. 2019; 68 (10): 1751-1763.
56. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*. 2005; 589 (1): 47-65.
57. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Res*. 2007; 67 (10): 4709-15.
58. Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Hasegawa T, Hayashi Y. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis*. 1994; 15 (7): 1429-32.
59. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res*. 2003; 63 (10): 2358-60.
60. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. august 2008; 67 (3): 253-6.
61. Gonda TA, Kim YI, Salas MC, Gamble MV, Shibata W, Muthupalani S, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent *Helicobacter*-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 824-833.e7.
62. Cheng J, Fan XM. Role of cyclooxygenase-2 in gastric cancer development and progression. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (42): 7361-8.
63. Wang Z, Chen J qiang, Liu J lu. COX-2 Inhibitors and Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2014; 2014: 132320.
64. Uemura N, Hayashi H, Baba H. Statin as a therapeutic agent in gastroenterological cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2022; 14 (1): 110-23.
65. Correa P. The role of antioxidants in gastric carcinogenesis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1995; 35 (1-2): 59-64.
66. Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125 (11): 2697-703.
67. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology*. 2000; 119 (1): 7-14.
68. Kiriya Y, Tahara T, Shibata T, Okubo M, Nakagawa M, Okabe A, et al. Gastric-and-Intestinal Mixed Intestinal Metaplasia Is Irreversible Point with Eradication of *Helicobacter pylori*. *Open Journal of Pathology*. 2016; 6 (2): 93-104.
69. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1998; 3 (4): 236-40.
70. Kodama M, Okimoto T, Ogawa R, Mizukami K, Murakami K. Endoscopic atrophic classification before and after *H. pylori* eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. *Endosc Int Open*. 2015; 3 (4): 311-317.
71. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Sato R, Uchida M, Abe T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol*. 2012; 47 (4): 394-403.
72. Zhou L, Sung JY, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116 (1): 11-4.
73. Lu B, Chen MT, Fan YH, Liu Y, Meng LN. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (41): 6518-20.
74. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150 (5): 1113-1124.
75. Akbari M, Tabrizi R, Kardeh S, Lankarani KB. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14 (7): 0219865.
76. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 47 (3): 380-90.
77. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (5): 380-6.
78. Murakami K, Kodama M, Sato R, Okimoto T, Watanabe K, Fujioka T. *Helicobacter pylori* eradication and associated changes in the gastric mucosa. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3 (5): 757-64.
79. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*. 2004; 306 (5701): 1568-71.
80. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology*. 2005; 128 (6): 1567-78.
81. Kim N, Park YS, Cho SI, Lee HS, Choe G, Kim IW, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter*. 2008; 13 (4): 245-55.
82. Huang KK, Ramnarayanan K, Zhu F, Srivastava S, Xu C, Tan ALK, et al. Genomic and Epigenomic Profiling of High-Risk Intestinal Metaplasia Reveals Molecular Determinants of Progression to Gastric Cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (1): 137-150.
83. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, 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 (5): 449-56.