УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
Медицински факултет

Мр сци.мед. Сабир Сагдати

HELICOBACTER PYLORI
ИНФЕКЦИЈА И МАЛИГНА ОБОЉЕЊА ЖЕЛУЦА

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2014. год.

САДРЖАЈ

I УВОД

Откриће бактерије Helicobacter pylori (Хп) и узрочне повезаности Helicobacter pylori инфекције са настанком карцинома и лимфома желуца представља епохални догађај новијег доба. Ова инфекција је са највећим бројем заражених у свету.(1)
Први описи желудачног карцинома нађени су на папирусима и хијероглифима који датирају из времена старог Египта,више од 3000 година пре нове ере.
Прва већа статистичка анализа инциденције и морталитета малигних тумора анализирала је резултате у Верони у ИТАЛИЈИ, од 1760. до 1839,године и показала водећу улогу желудачног карцинома у инциденцији и морталитету међу малигним туморима тог доба.
Желудачни карцином је и даље један од најчешћих малигних тумора у свету,с приближно 870.000 новооткривених случајева годишње и морталитетом од 650.000 смртних исхода годишње, што чини укупно 9,9 посто од свих новооткривених карцинома.(2)
Учесталост карцинома желуца се смањује у свету последњих деценија, делимично су до тога довела нова сазнања о различитим узрочницима посебно Helicobacter pylori инфекцији.
Светска здравствена организација је 1994.године уврстила Helicobacter pylori инфекцију на листу карциногена првог реда за настанак карцинома желуца.(3,4)
Карцином желуца се локализује на антруму,корпусу и кардији.Удруженост Helicobacter pylori инфекције и карцинома желуца налази се у случају промена на антруму и корпусу желуца,док за карцином кардије оваква повезаност није доказана.
Лаурен је 1965 .године описао два хистолошка типа карцинома желуца: интестинални и дифузни тип. Оба ова типа карцинома су удружена са Helicobacter pylori инфекцијом током карциногенезе.(5-7)
Helicobacter pylori инфекција на слузокожи желуца током времена доводи до настанка хроничног атрофичног гастритиса и интестиналне метаплазије који су хистолошки прекурсори желудачног карцинома.(8,9)
Најчешћи клинички симптоми желудачног карцинома су мршављење и бол у стомаку локализован у епигастријуму.

При клиничкој сумњи на желудачни карцином потребно је што пре урадити ендоскопски преглед желуца.

Иако ендоскопски преглед припада инвазивним дијагностичким методама он омогућава најбољу анатомску визуализацију било које патолошке промене у желуцу а дијагностичку му вредност повећава могућност циљаног узимања узорака за УРЕАЗА Хп тест ради доказивања Helicobacter pylori инфекције и узимање узорака за патохистолошко(ПХ) доказивање H.pylori инфекције и узимање узорака за патохистолошку верификацију код сумње на малигне промене у желуцу.(10)

Добро дефинисана ,,инфламација-метаплазија-дисплазија-карцинома“канцерогенетска секвенца претходи развоју већини гастричних аденокарцинома.

Промене као сто су мукозална атрофија и интестинална метаплазија су маркери повећаног ризика а епителна дисплазија представља директни прекурсор карцинома.(11-15)

Оштећење ДНК и повећана пролиферација мукозалних елемената након Helicobacter pylori инфекције, комбинована са одговарајућим фенотипом предиспозиције домаћина(генетски полиморфизам гена интерлеукина IL-1B,IL-RN и туморског фактора некрозе а ,,TNF-a „)су важни фактори у туморској прогресији.

Хронична инфекција са H.pylori представља фактор ризика за неколико облика карцинома желуца, али научници још нису дефинисали механизме којима специфични бактеријски фактори доприносе развоју карцинома. Готово половина светске популације инфицирана је са H.pylori, а карцином желуца један је од водећих узрока смрти.(16)

Нова студија, објављена у часопису Proceding of the National Academy of Sciences, прва је показала да фактор, којег производи бактерија, директно активира поли(ADP-рибоза)-полимеразу-1 (PARP-1), ензим. PARP-1 регулатор је упалног одговора домаћина и смрти ћелије домаћина, а обоје су резултат инфекције са H. pylori.(17,18)

Недавна клиничка студија на људима открила је да лекови који инхибирају PARP-1 смањују раст тумора у пацијената оболелих од карцинома дојке с генским мутацијама у процесу поправка ДНК (BRCA-1 и BRCA-2). Мутације BRCA-1 такође су повезане с повишеним ризиком за развој карцинома желуца.

Попут осталих патогених бактерија, H.pylori еволуирала је на начин да избегава

телесну одбрану, а чак и модификује протеине домаћина на начин да потпомажу преживљавање бактерије. Додатне су студије потврдиле како H. pylori активира PARP-1 током инфекције ћелије желуца.(19-22)

Ово истраживање пружа директну молекулску везу између инфекције бактеријом H.pylori и активације фактора за које је познато да су укључени у преживљавање карциномских ћелија. Иако се PARP-1 потенцијално може активирати индиректно, као одговор домаћина на неке инфекције, ово је први пример у којем бактерија може директно активирати PARP-1, вероватно као механизам H.pylori да подстиче упалу и/или смрт ћелија домаћина током дугорочне инфекције.

Истраживачи тренутно раде на откривању бактеријских фактора који активирају PARP-1, што би могао бити обећавајући циљ за нове начине лечења којима ће се третирати или превенирати проблеми повезани с инфекцијом H.pylori.

Способност H.pylori да узрокује болест уско је повезана с вирулентним протеином названимCagA. Више студија сугерише да сојеви бактерије Helicobacter pylori који су cytotoxin-associated gene A(cagA)-позитивни,изазивају значајнији упални одговор на слузници и уско су повезани са развојем карцинома и лимфома.(23,24)

Друга истраживања идентификовала су RUNX3 као важан тумор супресор карцинома желуца.(25)

Губитак експресије RUNX3 узрочно јеповезан с развојем рака желуца. RUNX3 штити од настајања тумора подстичући производњу фактора који циљају нездраве ћелије како би их уништили.

Протеин РУНЦ3 транскрипцијски је фактор који активира различите врсте гена те тако контролише раст ћелије и њену смрт. Инфекције с CagA-позитивним H.pylori инхибирају транскрипцијску активност RUNX3 и смањују ниво RUNX3 протеина у ћелијама. CagA-негативне H.pylori немају утицаја на ниво или активност RUNX3. У ствари, сама CagA довољна је да смањи регулисање RUNX3 транскрипцијске активности и редукује експресију RUNX3, а то додатно даје важност овог бактеријског протеина у настанку желучаних болести.

Ради се на томе да се идентификују молекуларни механизми којим CagA циља на деградацију RUNX3. На тај начин би се дизајнирале мале молекуле које могу специфично инхибирати интеракцију између RUNX3 и CagA те блокирати деградацију RUNX3. Такви лекови могли би се користити за спречавање болести желуца узрокованих H.pylori инфекцијом.

1. АНАТОМСКА ГРАЂА И ПОЛОЖАЈ ЖЕЛУЦА И ДУОДЕНУМА

Желудац је смештен у торако-абдоминалном делу трбушне дупље. Горњим делом лежи испод дијафрагме, скривен левим ребарним луком у левом подребреном пределу, а доњим делом у средњем или епигастричном пределу, покривен мускулатуром предњег трбушног зида. (26)

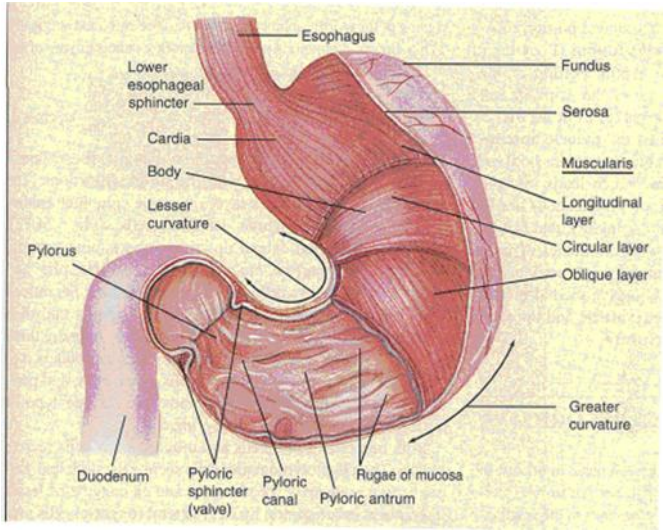
Желудац има предњи и задњи зид, десну и леву ивицу, улазни и излазни отвор. Мала кривина је дуга око 15цм, а велика око 40 цм. Кардија одговара споју једњака и желуца, а пилорус споју желуца и дуоденума. (26)

Разликујемо усправни део-корпус и хоризонтални – антрум део желуца. Усправни део се дели на форникс (фундус) и корпус, а хоризонтални на антрум или пилорични део који је дуг око 10 цм и пружа се у десно и мало на горе испред кичменог стуба и пилорусом се наставља у дуоденум. (26)

Дуоденум је дуг 27-30 цм. Делови су парс супериор (Д1) дужине 3-5 цм и ширине лумена 5 цм. (26)

Парс десцеденс (Д2) дужине 8 цм и ширине лумена 5 цм. Парс хорисонталис дуодени (Д3) дужине 8 цм и ширине 3 цм и парс асцеденс дуодени (Д4). (26)

Слика 1.



2. HELICOBACTER PYLORI

Слика 2.

Marshall и Warren 1983 године култивишу Кампилобактеру сличан организам (CLO) из људског желуца. (27-30)

Наредне године 1984, овај микроорганизам проналазачи називају Campilobacter pyloridis, који 1987 мења име у Campilobacter pylori (због претходне граматичке неправилности у имену) (27-30)

Пошто је овај микроорганизам имао различите таксономске особине у односу на род Кампилобактер,Goodwin 1989 ствара нови род са новим именом Хеликобактер.

Marshall 1989 године показује везу између овог микроорганизма и улкусне болести. (27-30)

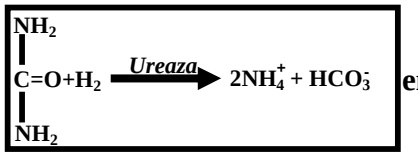
Од открића па до данас у многоме је Helicobacter pylori инфекција изменила ставове у гастроентерологији и довела до нових сазнања у откривању и лечењу болести желуца и дуоденума.

Helicobacter pylori је грам негативна бактерија са мултиплим флагелама на једном полу и активно је покретан.
Helicobacter pylori расте оптимално на ПХ 6.0-7.0, а ПХ садржај гастричног лумена га или убија или му инхибира раст. Слузокожа желуца је релативно непропустљива

за киселину и има велики пуферски капацитет. На површинској страни слузокоже ПХ је низак, 1.0–2.0, док је ПХ епителне стране око 7.4.

Helicobacter pylori се налази дубоко у мукусном омотачу, у близини епителне стране, где је ПХ физиолошки.

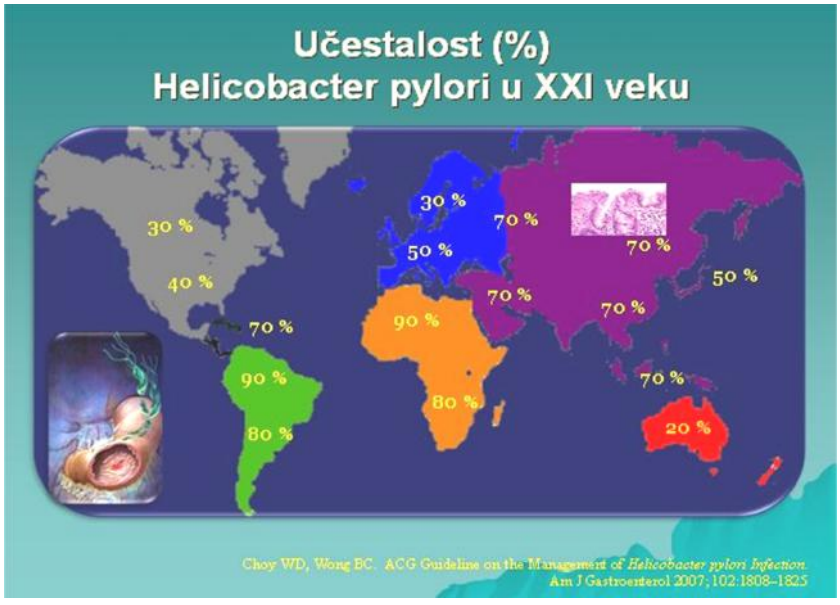
Ова бактерија показује јаку уреаза активност, што омогућава продукцију амонијум јона из уреје и додатно пуферовање киселине што штити бактерију од дејства ниског ПХ желудачног сока.

Дејство  **ензима УРЕАЗЕ**

Helicobacter pylori мења своју микросредину, чини је базном, омогућавајући опстанак у иначе природно киселој средини. Helicobacter pylori такође ствара и протеазу која модификује слузокожу желуца и додатно смањује могућност дифундовања киселине кроз њу.

Осим на желудачном епителу, бактерија се може наћи и на метапластичном желудачном епителу најчешће у булбусу дуоденума, једњаку, Мекеловом дивертикулуму и ректуму. Helicobacter pylori се повезује са антралним и корпусним гастритисом, дуоденалном улкусном болешћу, а могуће и са настанком гастричног улкуса и карцинома.

Слика 3.



2.1. Helicobacter pylori инфекција и хронични гастритис

Helicobacter pylori инфекција и диспепсија су веома чести здравствени проблеми данас у свету. Helicobacter pylori проузрокује запаљенске промене на слузници желуца и у одређеном проценту је повезан са појавом диспепсије.(31-34)

Преко 50% људи старијих од 50 година су инфицирани према Меграуду,пораст инфекције је 1% на годину старости.

Студија је показала да преко 50% пацијената са НУД има Helicobacter pylori инфекцију и да код већине постоји хронични гастритис.

Сматра се да је 90% свих случајева хроничног гастритиса повезано са Helicobacter pylori инфекцијом.

Хронични гастритис је инфективна болест у преко 90% случајева.

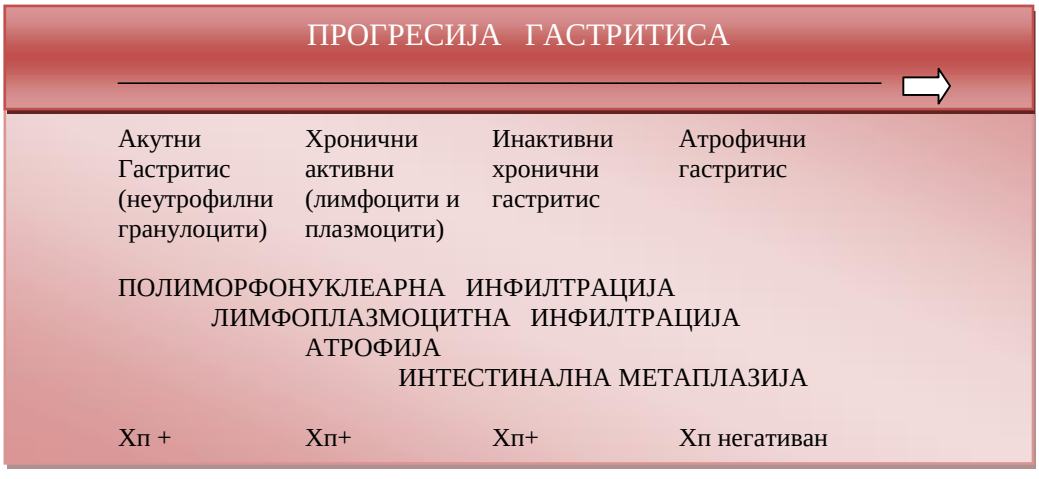
Гастритис пролази кроз фазе суперфицијалне инфламације, преко захватања дубљих гландуларних слојева, до атрофије слузнице и интестиналне метаплазије.

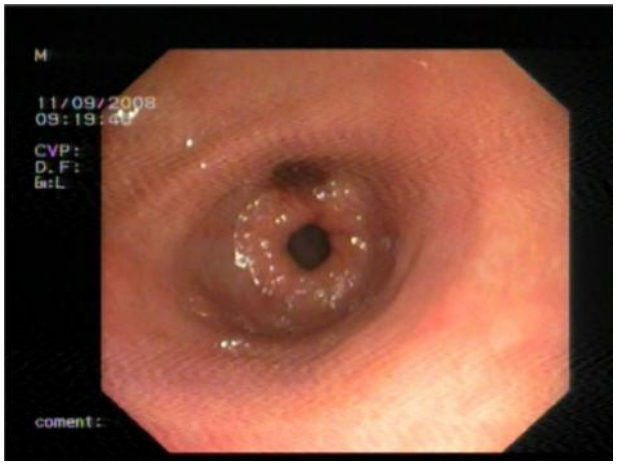
Хронични активни гастритис антралне локализације појачава ризик од дуоденалног улкуса, док корпусна локализација,атрофијом смањује секреторни капацитет и повећава ризик од гастричног улкуса.(31-34)

Активна мукозна инфламација, уз инфилтрацију неутрофилима увек прати Helicobacter pylori инфекцију а то доводи до повећаног ослобађања гастрина и до појачане пролиферације ћелија.

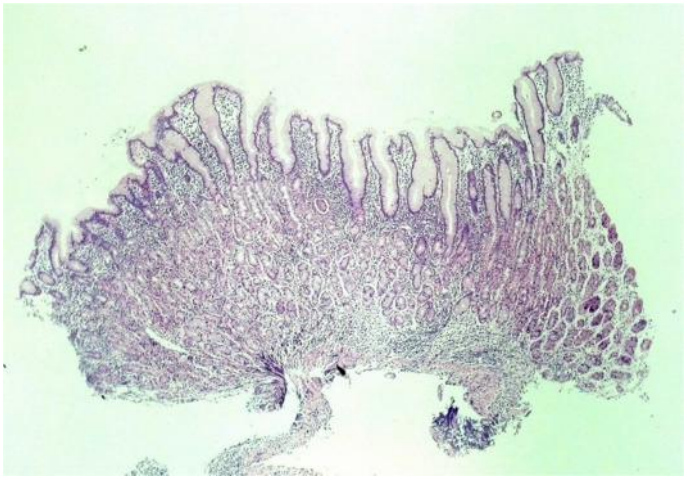
Повећана пролиферација и повећано ослобађање слободних кисеоничних радикала повећава ризик од карциногенезе, а тај ефекат инфекције је реверзибилан ерадикационом терапијом.

Слика 4. **Прогресија хроничног гастритиса**





Слика 5. **Ендоскопски/ Gastritis-antritis chr.H.pylori +**



Слика 6. **– ПХ слика ниско активног неатрофијског суперфицијалног дифузног пангастритиса са Helicobacter pylori колонизацијом, приказаног на јункционалној зони мукозе желуца. (H&E, увеличање 13x).**

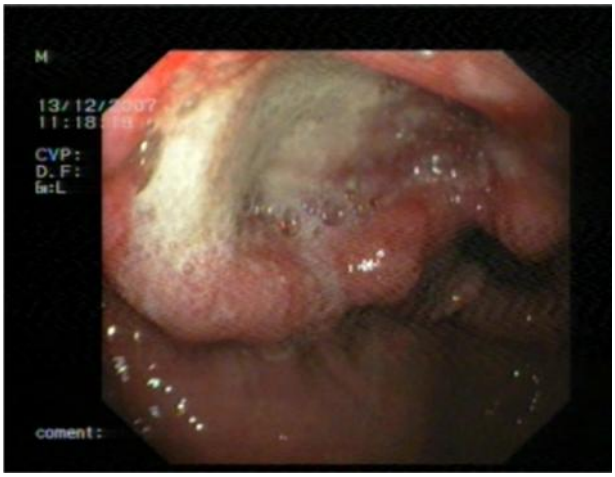
2.2. Helicobacter pylori инфекција и карцином желуца

Светска здравствена организација је 1994.године уврстила Helicobacter pylori инфекцију на листу карциногена првог реда за настанак карцинома желуца.(31-34)
Осим Helicobacter pylori инфекције значаја у етиопатогенези настанка карцинома желуца имају и нитрозоамини (признати као карцоноген прве категорије), рефлукс жучне соли, генетски фактори и др.
Карцином желуца се локализује на антруму, корпусу и кардији. Удруженост Helicobacter pylori инфекције и карцинома желуца налази се у случају промена на антруму и корпусу желуца, док за карцином кардије оваква повезаност није доказана.(35,36)
Хистолошки карцином желуца се јавља као интестинални и дифузни тип. Оба ова типа малигнитета су удружена са Helicobacter pylori инфекцијом током карциногенезе.
Helicobacter pylori инфекција на слузокожи желуца током времена доводи до настанка хроничног атрофичног гастритиса и интестиналне метаплазије који су хистолошки прекурсори желудачног карцинома.(11-15)

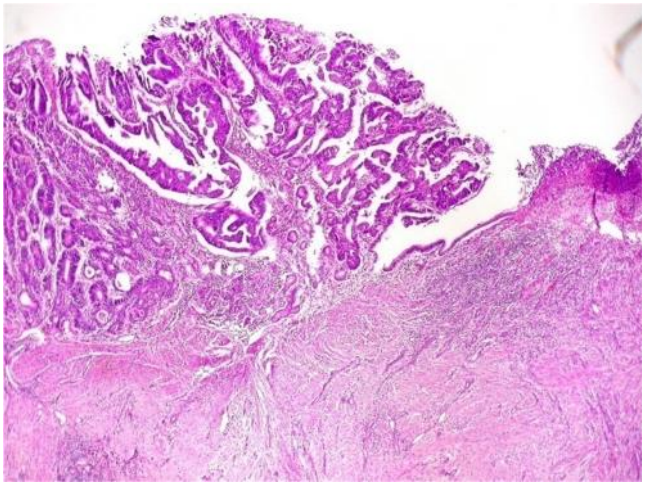
Ерадикација Helicobacter pylori инфекције доводи до значајног пада инциденције карцинона желуца и може довести до превенирања 70-80% случајева.
Све ово нам указује на даља испитивања (инвазивна и неинвазивна дијагностика Helicobacter pylori инфекције)дијагностике и лечења Helicobacter pylori инфекције.
Надамо се да ће проналаском вакцине ова највећа светска инфекција која је узрочник овог малигног обољења у потпуности бити ерадицирана.

Слика 7.

Модел настанка карцинома желуца у односу на преканцерозна стања слузнице и Helicobacter pylori инфекцију



Слика 8. **Карцином желуца пилоруса/ Интестинални тип (H.pylori+)**



Слика 9. **Гастрични аденокарцином асоциран са Helicobacter pylori – позитивним хроничним гастритисом и улкусом. (H&E, увеличање 13x).**

2.3.Helicobacter pylori инфекција и лимфом желуца

Лимфоми желуца екстранодално могу настати на слузници желуца.Присутни су у 2-5% свих малигних обољења желуца.Најчешће се ради о групи Non Hodkin лимфомима.У око 80% свих лимфома желуца присутна је H.pylori инфекција анталне или корпусне регије желуца.У посебном подтипу лимфома такозваном МАЛТ лимфому инфекција H.pylori је присутна у 100% случајева.(37)

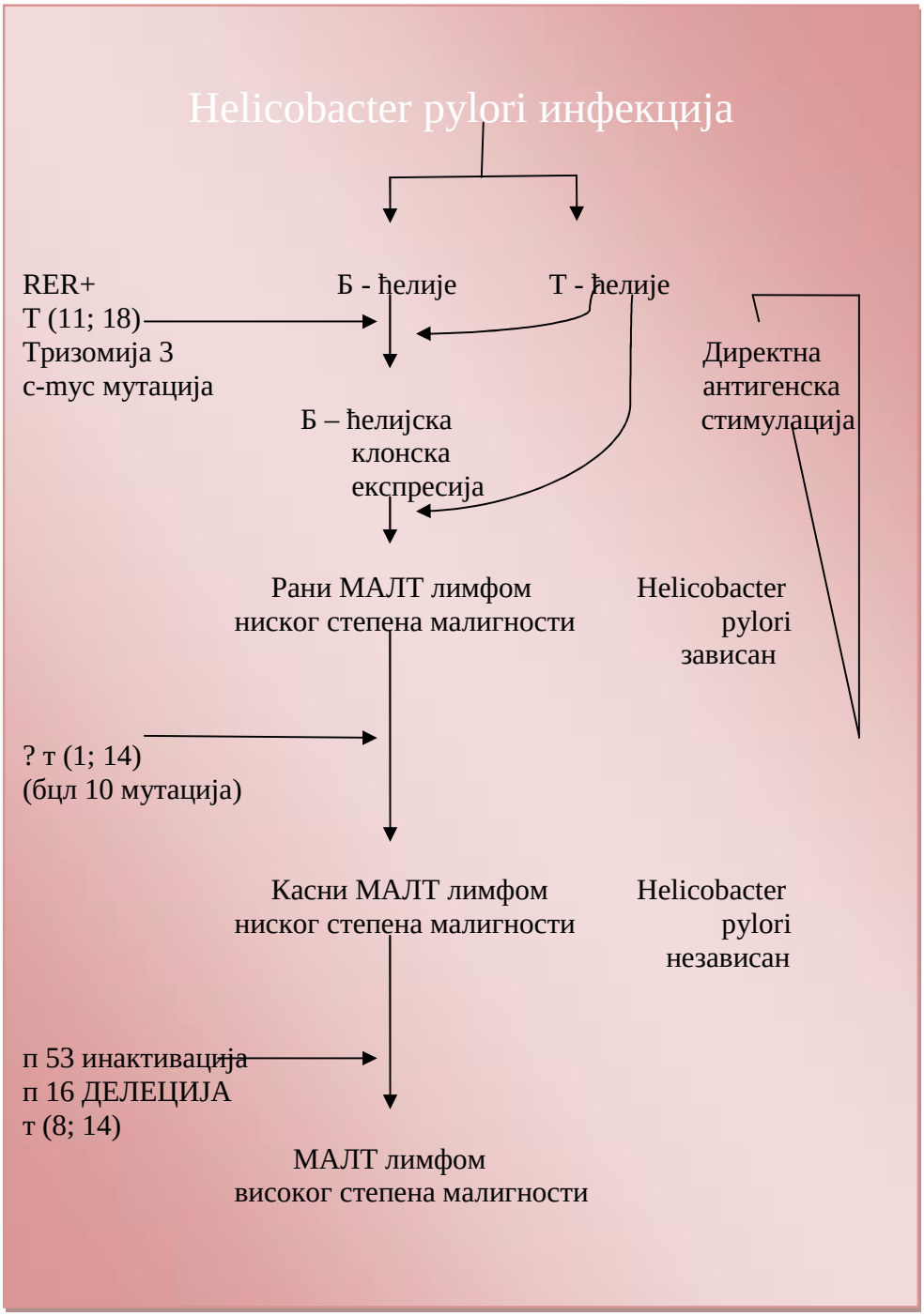
Лимфоми желуца настају на месту где се нормално не налази лимфно ткиво као последица хроничне H.pylori инфекције услед накупљања лимфоцита као одговор на исту.
Ово малигно обољење желуца представља тумор Б лимфоцита који је последица специфичне активације Т лимфоцита на H.pylori инфекцију.

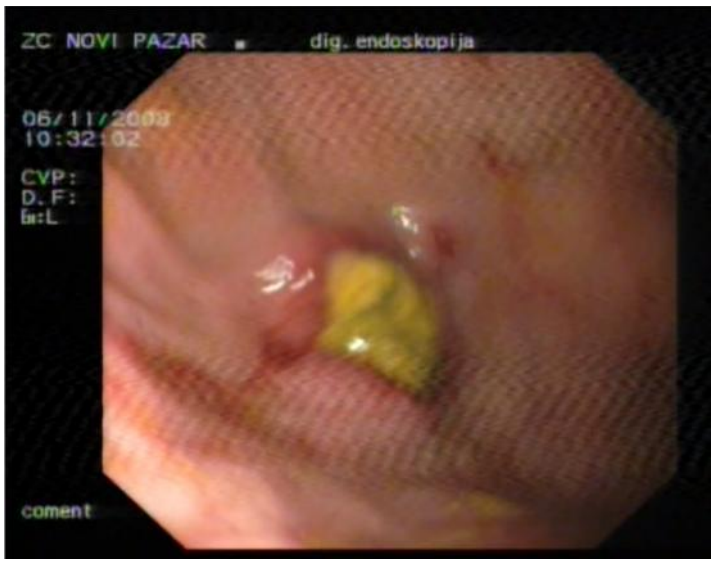
Дуготрајна H.pylori инфекција изазива хронични активни гастритис а сам H.pylori представља антиген.Т лимфоцити преузимају информацију о овом антигену и преносе Б лимфоцитима а они стварају антитела против H.pylori из класа IgG,IgM и IgA.(37)

Мукоза желуца буде инфилтрисана већим бројем Б лимфоцита који стварају лимфоидне фоликуле,затим услед генетских промена или услед мутације и инактивације онкогена долази до неконтролисаног моноклонског раста Б лимфоцита и настанка МАЛТ лимфома.
Најчеће је то у почетку лимфом ниског степена малигности а касније H.pylori лимфом прелази у МАЛТ лимфом високог степена малигности

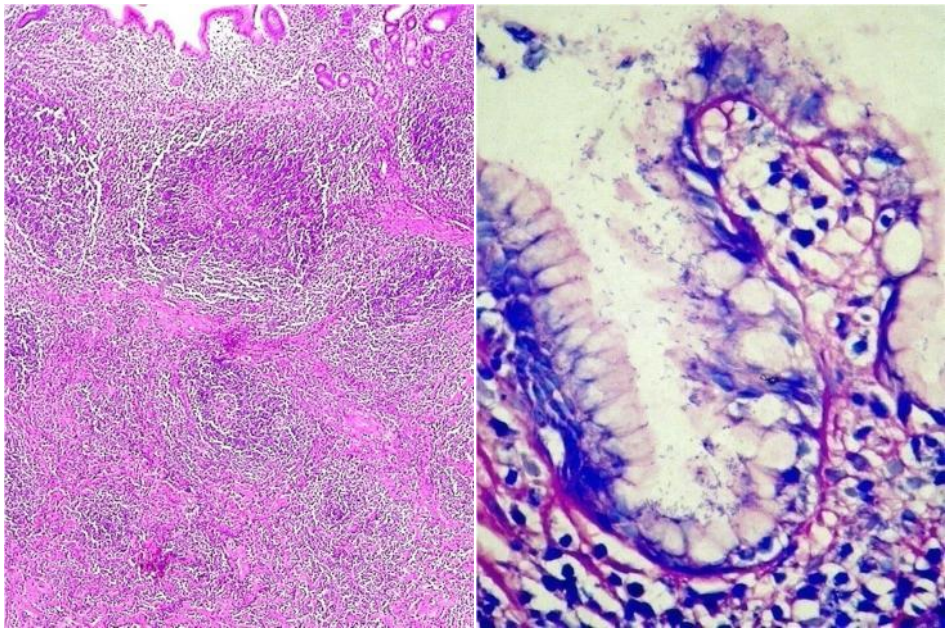
Код МАЛТ лимфома ниског степена малигности удруженост са H.pylori инфекцијом је скоро 100%,док је код лимфома високог степена малигности удруженост знатно нижа.,

Слика 10.Патогенеза желудачног МАЛТ лимфома асоцираног Helicobacter pylori инфекцијом





Слика 11.Non Hodkins лимфом корпусне регије желуца (H.pylori +)



Слика 12. **Non Hodkin лимфом (diffuse,Large B-cell) Инфекција Helicobacter pylori је хистолошка презентована као густа колонизација површине мукозе бактеријама специфичне морфологије и дистрибуције унутар гликокаликсног слоја фовеоларних ћелија (Giemsa, увеличање 116x).**

(Љубазношћу Проф.др Марјана Мицева)

3. ЕНДОСКОПСКА ИСПИТИВАЊА

Проксимална ендоскопија - гледање изнутра (езофагогастродуоденоскопија) органа једњака, желуца и дванаестопалачног црева представља методу за дијагнозу макроскопских лезија слузнице једњака, желуца и дванаестопала-чног црева. Омогућава макроскопско уочавање промена слузнице желуца (антрална и булбусна нодуларност "пегав"еритем, зонално црвенило) која усмеравају на позитивна ендоскопска предвиђања Helicobacter pylori инфекције желуца.(38-40)

Омогућава макроскопско уочавање малигних обољења желуца.

Ендоскопија омогућава биопсију слузнице желуца (антралне и корпусне регије) и добијање узорака за извођење специфичних тестова за доказивање Helicobacter pylori инфекције.

Специфични дијагностички тестови за откривање Helicobacter pylori деле се на инвазивне, који се изводе на биопсијском узорку добијеном у току ендоскопског прегледа и неинвазивне, за које није потребна ендоскопија и биопсија.

Треба испоштовати основне ендоскопске принципе како би се добио адекватан узорак слузнице за Уреаза H.pylori тест.

- Прање и дезинфекција ендоскопа: уобичајеном техником, полуаутоматски, уз примену глутаралдехида.
- Прање и дезинфекција клешта за биопсију, 15 мин у дезинфекционом раствору после употребе (глутаралдехид).
- Посебна клешта за антралну биопсију, посебна за корпусну биопсију.
- Исечке узимати техником "push and pull"

Савремени дијагностицки тестови за откривање H.pylori

Инвазивни тестови	**Сензитивност (%)**	**Специфицност(%)**
Хистологија	70-95	89-98
Бактеријска култура	70-95	100
PCR	94	100
Биопсијски уреаза тест	90-98	95

Неинвазивни тестови	**Сензитивност (%)**	**Специфицност(%)**
Уреа издисајни тест	90-95	90-100
Серологија	95	85-90

(31-34)

4. УРЕАЗА H.PYLORI ТЕСТ

Уреаза H.pylori тест(УХПТ) - је високо селективан и специфичан тест за детекцију Helicobacter pylori у биоптату желудачне слузнице.(10,41)
УХПТ се састоји од уреје, ПХ индикатора, пуферског система и бактериостатске супстанце упаковано у пластичне микротубе.
Суштина теста је у томе да ако у биоптату желудачне слузнице постоји Helicobacter pylori, а ова бактерија садржи ензим уреазу, што резултира разградњом уреје те повишењем ПХ вредности и уз присуство индикатора долази до промене боје тест раствора.

Промена боје се креће од основне боје теста жуте преко оранж и црвено до интензивно пинк обојења.

Извођење теста:

Припрема пацијената:

Пацијенти који се испитују не смеју четири недеље пре теста да узимају антибиотике, бизмутове соли и ИПП, с обзиром да поменута терапија може деловати супресивно на Helicobacter pylori и у том случају може се отежати или онемогућити добијање правих резултата теста.

Припрема Уреаза H.pylori теста:

Пре употребе сваки тест проверити на исправност обојења.
Непосредно пре ендоскопије потребно је адаптирати тест на температури 30-40^{o}Ц. Температура теста ће убрзати хемијску реакцију - завршетак теста.

Узимање узорака (биоптата):

При извођењу горње ендоскопије узимају се два узорка слузнице желуца један из антрума и један из корпуса.

Процедура извођења теста:

Стерилном иглом пребацити биоптат из клешта у подлогу - раствор теста у микротуби и потпуно га уронити у подлогу да би се остварио потпуни контакт узорка и тест раствора. Након тога чувати на температури тела 3 сата а затим на собној температури у наредних 24 сата.

Очитавање теста:

Врши се 180 минута након урођавања биоптата у тест и након 24 сата.
Уколико је Helicobacter pylori присутна у биоптату желудачне слузнице и започет уреаза феномен, запазиће се иницијално оранж или у већини случајева циклама црвена зона око урођеног биоптата, да би се после извесног времена боја проширила у комплетном раствору у микротуби.
Иницијално обојење око биоптата се уочава у 90% тестова након 3 сата.
Контрола обојености теста се у случају негативне реакције после 3 сата врши у даљих 24 сата на собној температури, собзиром да постоји могућност позитивне реакције због малог броја присутних бактерија у биоптату.
Негативан резултат уреаза H.pylori теста се сматра ако подлога у микро туби задржи декларисану жуту боју након 24 сата теста.

II ЦИЉ РАДА

Поставили смо следеће циљеве рада:

1. Да утврди учесталост Helicobacter pylori инфекције у различитим анатомским регијама желуца.

2. Да утврди учесталост појединих малигних обољења желуца са локализацијом у различитим регијама желуца.

3. Да утврди значај Уреаза H.pylori теста у дијагностици Helicobacter pylori инфекције желуца различитих анатомских регија желуца.

4. Да утврди значај патохистолошких испитивања у дијагностици Helicobacter pylori инфекције желуца и различитих патохистолошких прекурсора малигних обољења желуца.

5. Да докаже патохистолошким анализама постојање различитих облика карцинома и лимфома желуца,различитих хистолошких типова, подтипова,категорија и степена хистолошког малигнитета.

6. Да доказе повезаност Helicobacter pylori инфекције и малигних обољења желуца.

III ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОД РАДА

Истраживање је организовано као ретроспективно проспективна и клиничка студија,методом контролисаног клиничког претраживања.

Укључила је испитанике којима је била неопходна горња гастроиоинтестинална ендоскопија због желудачних тегоба((бол у трбуху,мучнина, дисфагија, мелена,рана ситост, улкусни бол,мршављење, малокрвност) у периоду од 2004 до 2012 године. Спроведено је у специјалистичкој гастроентеролошкој поликлиници, кабинету за дигестивну ендоскопију Интерног одељења и Служби за патологију Опште болнице у Новом Пазару као и одељењу за патохистологију I Хируршке клинике КЦС у Београду и Институту за Хематологију КЦС у Београду.

Сви испитаници 4175 су попунили упитник за пристанак на горњу гастроинтестиналну ендоскопију и биопсију.(Упитник препоручен од стране Удружења за гастроентеролошку ендоскопију Републике Србије).

Свим испитаницима је урађена горња гастроинтестинална ендоскопија и биопсија мукозе желуца антралне и корпусне регије за Уреаза H.pylori тест.

Испошстовани су сви стандарди и ендоскопски принципи како би се добио адекватан узорак за H.pylori тест и ПХ испитивање.

Свим испитаницима којима је ендоскопски макроморфолошки виђена промена која подсећа на малигно обољења желуца учињене су политопске биопсије за патохистолошко испитивање.

Исечке смо узимали техником” push and pull “

Прање и дезинфекција ендоскопа уобичајеном техником,полуаутоматски уз примену перисирћетне киселине и глутаралдехида.

Прање и дезинфекција клешта за биопсију 15 мин. у дезинфекционом раствору после употребе.

Испитаницима са сумњом на малигни процес у желуцу (карцином,лимфом) урађене су политопске биопсије (7-10 биопсија са различитих локалитета присутне промене) за патохистолошка (ПХ) и имунохистохемијска испитивања. (ИХХ)

Методе микроскопске анализе испитивања сукласична хематоксилин-еозин (H&E), хистохемијске: Warthin Starry,модификована метода по Gimzi и Genta., Имунохистохемијске: пероксидаза-антипероксидаза (PAP), алкална фосфатаза-анти

алкална фосфатаза (APA-AP) и авидин биотин комплекс (ABC). Дат је кратак микроскопски опис који анализира репрезентативност биопсијских узорака,затим одређује хистолошки тип промена по Laurenu,WHO и Goseki класификацији. Одређује се степен хистолошког малигнитета (Trad/Broders) од Г1-Г4.,

Имунохистохемијска испитивања су обухватила антихумана антитела против AE1/AE3, LCA, CD3,CD5, CD10, CD20., CD23., CD30., CD35., CD43., CD79alfa., bcl-2., bcl-6., ciklin D1,Ki-67., техника LSAB+/AEC визуелизација.,

Хеликобактер позитивни испитаници су подвргнути ерадикационој терапији за H.pylori инфекцију.

Сви испитаници са сумњом на малигнитет са позитивним H.pylori тестом подвргнути су седмодневном ерадикационом протоколу.

Болесници са патохистолошким (ПХ) потвђеним малигнитетом типа карцинома желуца послати су на оперативно лечење.

Болесници са доказаним Лимфомом (Non Hodkin) са позитивним H.pylori тестом подвргнути су терапијском протоколу за ерадикацију H.pylori и терапијском протоколу(хемотерапија) за лечење лимфома у терцијарној здравственој установи.

Статистичка обрада података

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза.

Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви.

За тестирање хипотезе о значајности разлике средњих вредности нумеричких обележја коришћен је Студентов т тест и једнофакторска анализа варијансе-АНОВА а када дистрибуција вредности обележја није испуњавала захтеве нормалне расподеле коришћен је Kriskal-Wallisov тест. За тестирање хипотезе о разлици учесталости коришћен је хи-квадрат тест а развојна тенденца појава анализирана је линеарним трендом.

Статистичке хипотезе тестиране су на нивоу статистичке значајности од 0.05 и 0.01. За статистичку обраду резултата коришћен је софтверски програм SPSS Statistics 21.

IV РЕЗУЛТАТИ

Истраживање је обухватило период од 2004 до 2012 године а укупан број пацијената који је био укључен у процесу истраживања (којима је урађен ендоскопски преглед) је био 4175.

Табела 1.

Дистрибуција урађених ендоскопских прегледа по годинама

Година	Број	%
2004	250	6.0
2005	502	12.0
2006	509	12.2
2007	605	14.5
2008	485	11.6
2009	486	11.6
2010	250	6.0
2011	515	12.4
2012	573	13.7
Укупно	4175	100.0

У табели је приказан број урађених ендоскопских прегледа по годинама у току трајања истраживачког процеса у периоду од 2004-2012 године. Укупан број ендоскопских прегледа који је урађен је 4175. Пропорција ендоскопских прегледа по годинама је приближних вредности и креће се око 12%. Највећи број прегледа је био урађен 2007.године 14.5% а најмањи број прегледа у 2004. и 2010. години, по 6%. Учесталост урађених ендоскопских прегледа показује статистички значајну разлику по годинама у оквиру истаживачког периода (хи квадрат= 280.991, ДФ=8, п<0.01).

Табела 2. Ендоскопски прегледи по годинама у односу на пол

Пол	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
2004	119	47.6	131	52.4	250	100.0
2005	224	44.6	278	55.4	502	100.0
2006	236	46.4	273	53.6	509	100.0
2007	263	43.5	342	56.5	605	100.0
2008	202	41.6	283	58.4	485	100.0
2009	231	47.5	255	52.5	486	100.0
2010	115	46.0	135	54.0	250	100.0
2011	229	44.5	286	55.5	515	100.0
2012	284	49.6	289	50.4	573	100.0
Укупно	1903	45.6	2272	54.4	4175	100.0

Учесталост ендоскопских прегледа по годинама не показује статистички значајну разлику у односу на пол (хи квадрат= 9.516, ДФ=8, п=0.301).Учесталост ендоскопских прегледа код женског пола је била већа у свим годинама у односу на мушки пол.

Од укупно 4175 ендоскопских прегледа, малигно обољење желуца је било регистровано код 72 пацијента.

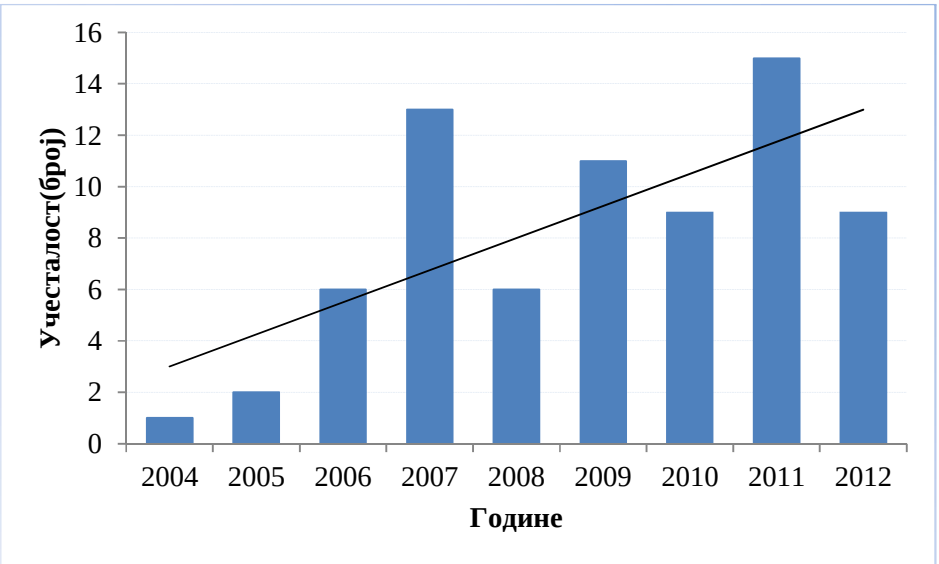
Табела 3. Дистрибуција дијагностикованих малигних обољења по годинама

Година	Број	%
2004	1	1.4
2005	2	2.8
2006	6	8.3
2007	13	18.1
2008	6	8.3
2009	11	15.3
2010	9	12.5
2011	15	20.8
2012	9	12.5
Укупно	72	100.0

У табели је приказан број дијагностикованих малигних обољења желуца по годинама у току трајања истраживачког периоду од 2004-2012 године. Укупан број пацијената код којих је дијагностиковано малигно обољење желуца је 72. Највећа учесталост оболелих је била 2011.године 20.8% а најмања на почетку истраживачког периода у 2004 (1.4%) и 2005 (2.8%) години.

Учесталост дијагностикованих малигних обољења желуца по годинама у току истраживачког периоду показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 22.25, ДФ=8, п<0.01).

Графикон 1. Линеарни тренд броја оболелих особа од малигних болести желуца у периоду од 2004-2012



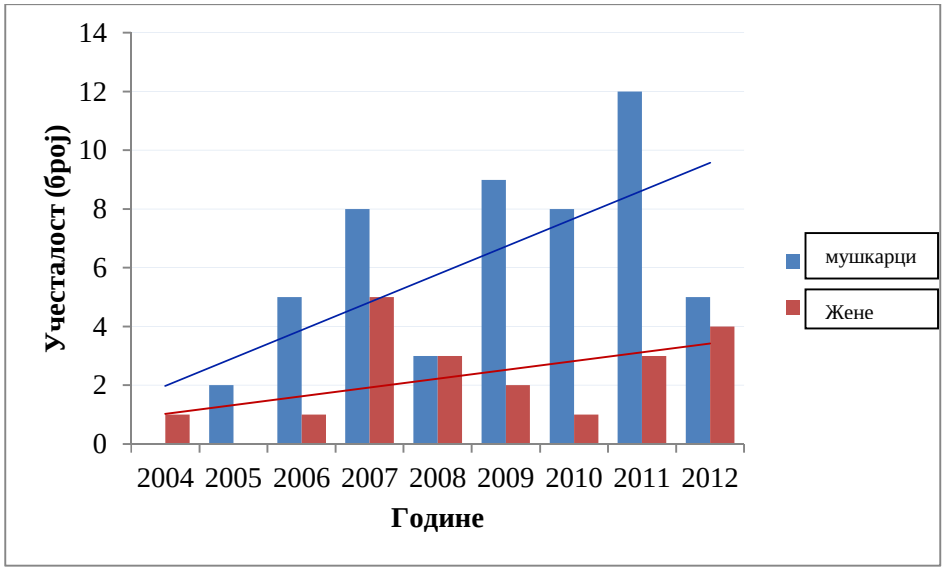
Линеарни тренд броја оболелих особа од малигних болести желуца у периоду од 2004-2012 показује позитиван тренд са растом броја оболелих. (y=-2502.0 + 1.25x)
На основу предикције рачуна се да ће у 2015. години број оболелих од карцинома желуца бити 17 особа .

Табела 4. Малигне болести желуца по годинама у односу на пол

Пол	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
2004	0	0	1	100.0	1	100.0
2005	2	100.0	0	0	2	100.0
2006	5	83.3	1	16.7	6	100.0
2007	8	61.5	5	38.5	13	100.0
2008	3	50.0	3	50.0	6	100.0
2009	9	81.8	2	18.2	11	100.0
2010	8	88.9	1	11.1	9	100.0
2011	12	80.0	3	20.0	15	100.0
2012	5	55.6	4	44.4	9	100.0
Укупно	52	72.2	20	27.8	72	100.0

Учесталост обољевања од малигнинх болести желуца по годинама не показује статистички значајну разлику у односу на пол (хи квадрат= 8.732, ДФ=8, п=0.365). Учесталост оболевања од малигних болести желуца је била већа код мушког пола у већини година у току трајања истраживачког периода. У 2008. години учесталост обољевања је била једнака међу половима, 50%.

Графикон 2. Малигне болести желуца по годинама у односу на пол



Линеарни тренд броја оболелих особа мушког пола од малигних болести желуца у периоду од 2004-2012 показује позитиван тренд са растом броја оболелих. (y=-1901.8222 + 0.95x) Линеарни тренд броја оболелих особа женског пола од малигних болести желуца у периоду од 2004-2012 показује позитиван тренд са умеренијим растом броја оболелих (y=-600.1778 + 0.3x).

Од укупног броја пацијената којима је урађен ендоскопски преглед њих 2055 је тестирано Уреаза H.pylori тестом а 1943 Хистолошки H.pylori тестом

Табела 5. Дистрибуција пацијената према тестирању на Уреаза H.pylori тест

Тестирање на Уреаза H. pylori тест	Број	%
Да	2055	49.2
Не	2120	50.8
Укупно	4175	100.0

Учесталост тестираних пацијената Уреаза H.pylori тестом не показује статистички значајну разлику у односу на пацијенте који нису тестирани (хи квадрат= 1.012, ДФ=1, п>0.05).

Резултати теста код 2055 (49.2%) пацијената који су тестирани су приказани у наредној табели

Табела 6. Дистрибуција тестираних пацијената на Уреаза H.pylori према резултатима теста

Тест на Уреаза H. pylori	Број	%
Позитиван	1019	49.6
Негативан	1036	50.4
Укупно	2055	100.0

Учесталост позитивног налаза код пацијената који су тестирани Уреаза H.pylori тестом не показује статистички значајну разлику у односу на пацијенте који су имали негативан налаз (хи квадрат= 0.141, ДФ=1, п>0.05).

Табела 7. Дистрибуција пацијената према тестирању на Хистолошки H.pylori тест

Тестирање на Хистолошки H. pylori тест	Број	%
Да	1943	46.5
Не	2232	53.5
Укупно	4175	100.0

Број пацијената који није тестиран Хистолошки H.pylori тестом је био статистички значајно већи (хи квадрат= 20.005, ДФ=1, п<0.01)

Резултати теста код 1943(46.5%) пацијената који су тестирани су приказани у наредној табели.

Табела 8. Дистрибуција тестираних пацијената на Хистолошки H.pylori тест према резултатима теста

Хистолошки H.pylori тест	Број	%
Позитиван	995	51.2
Негативан	948	48.8
Укупно	1943	100.0

Учесталост позитивног налаза код пацијената који су тестирани Хистолошки H.pylori тестом не показује статистички значајну разлику у односу на пацијенте који су имали негативан налаз (хи квадрат= 1.137, ДФ=1, п>0.05).

Табела 9. Дистрибуција малигних обољења желуца

Малигна обољења желуца	Број	%
Карциноми	65	90.3
Лимфоми	7	9.7
Укупно	72	100.0

Карцином желуца као малигно обољење желуца је имало 65 (90.3%) пацијената и статистички је значајно учесталији у односу на лимфоме желуца који су дијагностиковани код 7 (9.7%) пацијената, (хи квадрат= 46.722, ДФ=1, п<0.01).

Табела 10. Дистрибуција пацијената према полу

Пол	Број	%
Мушки	52	72.2
Женски	20	27.8
Укупно	72	100.0

Малигно обољење желуца је дијагностиковано код 52 (72.2%) пацијента мушког пола и 20 (27.8%) пацијената женског пола.

Мушки пол је статистички значајно учесталији у обољевању од малигних обољења желуца (хи квадрат= 14.222, ДФ=1, п<0.01).

Табела 11. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према врсти малигног обољења желуца

Малигна обољења желуца	Број	Аритметичка средина	СД
Карциноми	65	63.1	11.8
Лимфоми	7	57.1	11.7

Између пацијената са карциномом желуца и пацијената са лимфомима не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења ($т=1.262$, $ДФ=70$, $п>0.05$).

Табела 12. Полна структура пацијената према врсти малигног обољења желуца

Пол	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Мушки	47	72.3	5	71.4	65	72.2
Женски	18	27.7	2	28.6	7	27.8
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Учесталост мушког пола код малигних обољења желуца је била 72% а женски пол је имао учесталост од 28%. Полна структура пацијената не показује статистички значајну разлику у учесталости код пацијената са карциномом желуца и пацијената са лимфомом (хи квадрат= 0.002, ДФ=1, п>0.05)

Присуство симптома према врсти малигног обољења желуца

Табела 13.Присуство мршављења према врсти малигног обољења желуца

Мршављење	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	25	38.5	5	71.4	30	41.7
Позитивно	40	61.5	2	28.6	42	58.3
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Појава мршављења је била присутна код 42 (58.3%) пацијента. Код пацијената са карциномом учесталост мршављења је била присутна код 40 (61.5%) а код пацијената са лимфомом код 2 (28.6 %).

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве мршављења (хи квадрат= 2.826, ДФ=1, п>0.05)

Табела 14. Појава бола у стомаку према врсти малигног обољења желуца

Бол у стомаку	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	33	50.8	5	66.7	38	52.8
Позитивно	32	49.2	2	28.6	34	47.2
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Бол у стомаку је био присутан код 34 (47.2%) пацијента. Код пацијената са карциномом учесталост појаве болова у стомаку је била присутна код 32 (49.2%) а код пацијената са лимфомом код 2 (28.6 %).

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве болова у стомаку (хи квадрат= 1.082, ДФ=1, п>0.05)

Табела 15. Присуство мучнине према врсти малигног обољења желуца

Мучнина	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	35	53.8	7	100.0	42	58.3
Позитивно	30	46.2	0	0	30	41.7
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Мучнина је била присутна код 30 (41.7%) пацијената. Код пацијената са карциномом учесталост појаве мучнине је била присутна код 30 (46.2%) а код пацијената са лимфомом мучнина као симптом није била присутна.

Појаве мучнине је статистички значајно учесталије код пацијената који су имали карциноме у односу на пацијенте који су имали лимфоме (хи квадрат= 4.538, ДФ=1, п<0.05)

Табела 16. Присуство дисфагије према врсти малигног обољења желуца

Дисфагија	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	51	78.5	7	100.0	42	58.3
Позитивно	14	21.5	0	0	14	19.4
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Дисфагија је била присутна код 14 (19.4%) пацијената. Код пацијената са карциномом учесталост дисфагије је регистрована код 14 (21.5%) а код пацијената са лимфомом дисфагија као симптом није била присутна.

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве дисфагије (хи квадрат= 1.872, ДФ=1, п>0.05)

Табела 17. Појава мелене према врсти малигног обољења желуца

Мелена	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	50	76.9	3	42.9	53	73.6
Позитивно	15	23.1	4	57.1	19	26.4
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Мелена је била присутна код 19 (26.4%) пацијента. Код пацијената са карциномом појаве мелене је била присутна код 15 (23.1%) а код пацијената са лимфомом код 4 (57.1 %).

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве мелене (хи квадрат= 3.775, ДФ=1, п>0.05)

Табела 18. Појава ране ситости према врсти малигног обољења желуца

Рана ситост	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	48	73.8	7	100.0	55	76.4
Позитивно	17	26.2	0	0	17	23.6
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Симптом ране ситости је био присутан код 17 (23.6%) пацијената. Код пацијената са карциномом учесталост појаве ране ситости је била присутна код 17 (26.2%) а код пацијената са лимфомом рана ситост као симптом није била присутна.

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве ране ситости (хи квадрат= 2.397, ДФ=1, п>0.05)

Табела 19. Појава улкусног бола према врсти малигног обољења желуца

Улкусни бол	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	54	83.1	5	71.4	59	81.9
Позитивно	11	16.9	2	28.6	13	18.1
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Симптом улкусног бола је био присутан код 13 (18.1%) пацијената. Код пацијената са карциномом учесталост појаве улкусног бола је била присутна код 11 (16.9%) а код пацијената са лимфомом улкусни бол као симптом је био писутан код 2 (28.6%) пацијента.

Пацијенти са карциномом и пацијенти са лимфомом не разликују се статистички значајно према учесталости појаве улкусног бола (хи квадрат= 0.580, ДФ=1, п>0.05)

Табела 20. Локализација малигнитета према врсти малигног обољења желуца

Локализација малигнитета	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Кардија	12	18.5	0	0	12	16.7
Корпус	22	33.8	7	100.0	29	40.3
Антрум	26	40.0	0	0	26	36.1
Корпус и антрум	5	7.7	0	0	5	6.9
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Код пацијената са лимфомом локализације малигних промена на корпусу желуца била је присутна код 7 (100.0%) пацијената а код пацијената са карциномом код 22 (33.8%).

Локализација малигних промена на корпусу је статистички значајно учесталија код лимфома у односу на карциноме желуца (хи квадрат= 11.066, ДФ=1, п<0.01).

Табела 21. Макроскопски изглед промена (Borrman/JRSGC) према врсти малигног обољења желуца

Макроскопски изглед Borrman/JRSGC	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Полипоидни	5	7.7	0	0	5	6.9
Улцерозни	19	29.2	7	100.0	26	36.1
Улцеровегетативни	10	15.4	0	0	10	13.9
Улцероинфилтративни	25	38.5	0	0	25	34.7
Дифузноинфилтративни	5	7.7	0	0	5	6.9
Суперфицијални	1	1.5	0	0	1	1.4
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Код пацијената са карциномом желуца највећу учесталост су имали улцероинфилтративни карциноми 25 (38.5%), а најмању суперфицијални 1 (1.5%). Код пацијената са лимфомом макроскопски изглед улцерозних малигних промена је био присутан код 7 (100.0%) пацијената а код пацијената са карциномом код 19 (29.2%).Макроскопски изглед улцерозних малигних промена је статистички значајно учесталија код лимфома у односу на карциноме желуца (хи квадрат= 10.822, ДФ=1, п<0.01).

Табела 22. Уреаза тест према врсти малигног обољења желуца

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативан	34	52.3	2	28.6	36	50.0
Позитиван	31	47.7	5	71.4	36	50.0
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Позитиван налаз уреаза теста на Helicobacter pylori код пацијената са карцином је био присутан код 31 (47.7%) пацијента, док је позитиван налаз код пацијената са лимфомом имао већу учесталост и био је присутан код 5 (71.4%) пацијената.

Пацијенти са карциномом и лимфомом не разликују се статистички значајно према налазу уреаза теста на Helicobacter pylori (хи квадрат= 1.424, ДФ=1, п=0.233).

Табела 23. Уреаза тест према врсти малигног обољења желуца

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
A-K-	34	52.3	2	28.6	36	50.0
A-K+	22	33.8	4	57.1	26	36.1
A+K-	0	0	1	14.3	1	1.4
A+K+	9	13.8	0	0	9	6.9
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

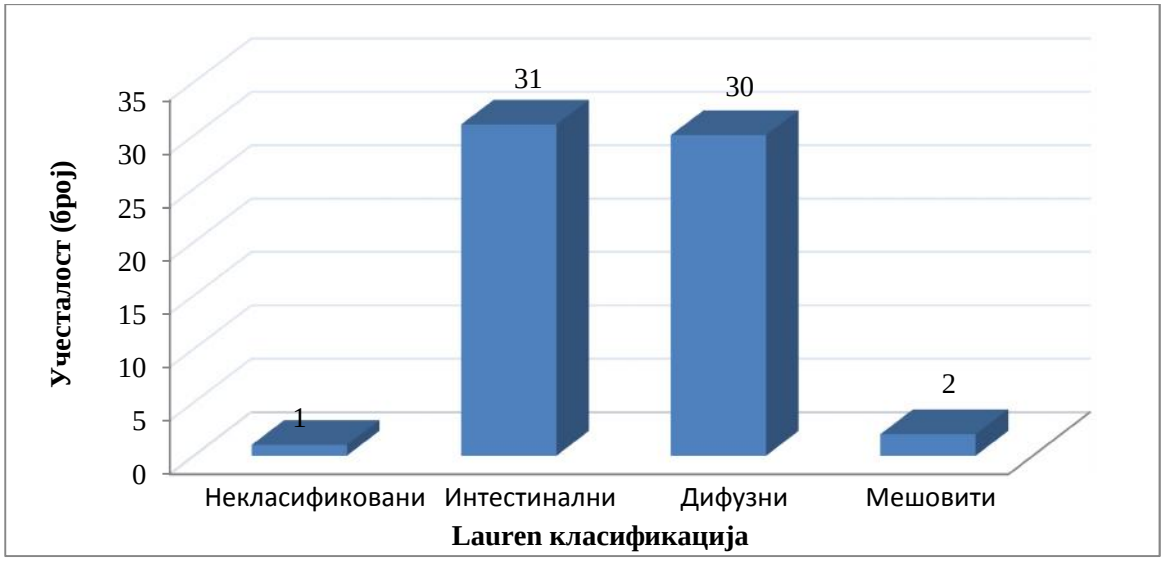
Негативан налаз уреаза теста на Helicobacter pylori A-K- код пацијената са карцином је био присутан код 34 (52.3%) пацијента. Позитиван налаз код пацијената са карциномом је имао највећу учесталост у форми A-K+ код 22 (33.8%) пацијента док се форма позитивног теста A+K+ јавила само код пацијената са карциномом 9 (13.8%). Код пацијената са лимфомом позитиван налаз A-K+ је имао највећу учесталост, код 4 (57.1%).

Табела 24. ХП тест према врсти малигног обољења желуца

ХП тест на Helicobacter pylori	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативан	32	49.2	0	0	32	44.4
Позитиван	33	50.8	7	100.0	40	55.6
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

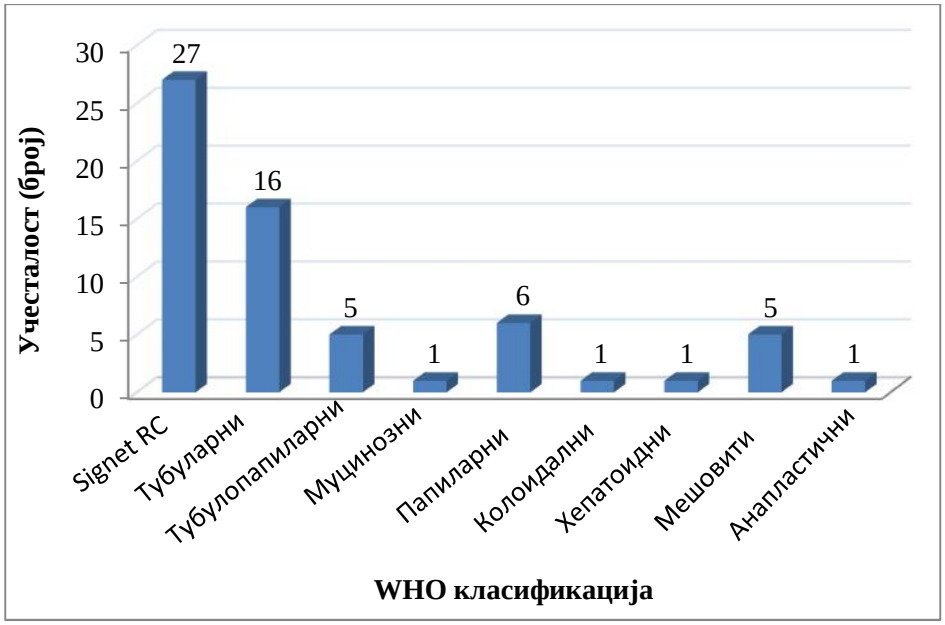
Позитиван налаз ХП теста је статистички значајно учесталији код пацијената који имају лимфоме (хи квадрат= 6.203, ДФ=1, п<0.05).

Графикон 3. Дистрибуција карцинома према Lauren класификацији



Према Lauren класификацији највећу учесталост има интестинални тип код 31 (48.4%) пацијента а такође високу учесталост је имао и дифузни тип код 30 (46.9%) пацијената. Мале учесталости су имали некласификовани 1 (1.6%) и мешовити тип 2 (3.1%). Учесталост различитих типова карцинома по Лаурен класификацији показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 52.625, ДФ=3, п<0.01).

Графикон 4. Дистрибуција карцинома према WHO класификацији



Према WHO класификацији највећу учесталост има signet RC код 27 (42.9%) пацијената, нешто мању тубуларни тип код 16 (25.4%) пацијената, док су најмању учесталост имали муцинозни, колоидни, хепатоидни и анапластични тип по 1.6%. Учесталост категорија WHO класификације показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 90.571, ДФ=8, п<0.01).

Табела 25. Дистрибуција карцинома према Goseki класификацији

Goseki класификација	Број	%
I кат	20	32.3
III кат	11	17.7
IV кат	31	50.0
Укупно	62	100.0

I - Добро диферентовани, немуцинозни
II- Добро диферентовани, муцинозни
III - Слабо диферентовани, немуцинозни
IV - Слабо диферентовани, муцинозни

Према Goseki класификацији највећу учесталост има IV кат. који је регистрован код 31 (50.0%) пацијента а такође високу учесталост је имао и I кат. код 20 (32.3%) пацијената. Најмању учесталост је имао III кат. код 11 (17.7%) пацијената. Учесталост различитих типова карцинома по Goseki класификацији показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 9.708, ДФ=2, п<0.01).

Табела 26. Дистрибуција карцинома према Trad/Broders класификацији

Trad/Broders класификација	Број	%
Г1	13	20.3
Г2	6	9.4
Г3	45	70.3
Укупно	64	100.0

Према Trad/Broders класификацији највећу учесталост има Г3 који је регистрован код 45 (70.3%) пацијената. Осатла два типа су била заступљена у значајно мањем проценту Г1 (20.3%) и Г2 (9.4%). Учесталост различитих типова карцинома по Trad/Broders класификацији показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 40.595, ДФ=2, п<0.01).

Табела 27. Присуство пренеопластичне лезије према врсти малигног обољења желуца

Пренеопластична лезија	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Нема	43	66.2	6	85.7	49	68.1
Има	22	33.8	1	14.3	23	31.9
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Учесталост пренеопластичних лезија је била већа код пацијената који су имали карцином 22 (33.8%) у односу на пацијенте са лимфомом где су пренеопластичне лезије биле заступљене са 14.3%.

Пацијенти са карциномом и лимфомом не разликују се статистички значајно према присуству пренеопластичних лезија (хи квадрат= 1.112, ДФ=1, п>0.05).

Табела 28. Класификација премалигних и малигних гастричних епителних промена

Падова класификација гастричних дисплазија (2000)		Бечка класификација ГИ епителних неоплазија (2000)
ТИП I Негативна дисплазија	1.0 Нормално 1.1 Реактивна фовеоларна хиперплазија 1.2 Интестинална метаплазија (ИМ) 1.2.1 Комплетни тип 1.2.2 Инкомплетни тип	**ТИП I** **Негативна**
ТИП II Индефинитивна дисплазија	2.1 Фовеоларна хиперпролиферација 2.2 Хиперпролиферативна ИМ	**TIP II** **Indefinitivna displazija**
ТИП III Неинвазивна дисплазија	3.1 Ниско-степена 3.2 Високо-степена 3.2.1 Суспектни интрагландуларни CA 3.2.2 Интрагландуларни CA (CIS)	**ТИП III** **Неинвазивна ниско-степена дисплазија (Аденоматозна LGD)**
ТИП IV Суспектно Инвазивна дисплазија		**ТИП IV** **Неинвазивна високо-степена дисплазија** **4.1 Аденоматозна HGD** **4.2 Неинвазивни карцином (CIS)** **4.3 Суспектни инвазивни IMC**
ТИП V Инвазивни карцином		**ТИП V** **Инвазивна неоплазија** **5.1 Интрамукузални CA (IMC)** **5.2 Субмукозни карцином**

Табела 29. Бечка класификација према врсти малигног обољења желуца

Бечка класификација	Малигна обољења желуца				Укупно	
	Карциноми		Лимфоми			
	Број	%	Број	%	Број	%
Тип I	0	0	7	100.0	7	9.7
Тип IV	4	6.2	0	0	4	5.6
Тип V1 суперфицијални рани карцином	10	15.4	0	0	10	13.9
Тип V2 инвазивна неоплазија	51	78.5	0	0	51	70.8
Укупно	65	100.0	7	100.0	72	100.0

Код пацијената са карциномом желуца највећу учесталост је имала Тип V2 инвазивна неоплазија 51 (78.5%) док Тип I није регистрован код пацијената са карциномом желуца, али је био регистрован код свих пацијената са лимфомом 7 (100%).

Тип V2 инвазивна неоплазија је статистички значајно учесталија код пацијената са карциномом желуца (хи квадрат= 15.224, ДФ=1, п<0.01).

Тип I је статистички значајно учесталији код пацијената са лимфомом желуца (хи квадрат= 61.057, ДФ=1, п<0.01)

Табела 30. Дистрибуција карцинома према патохистолошкој дијагнози код пацијената који су имали карцином желуца

Патохистолошка дијагноза	Број	%
Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi	31	47.7
Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi	34	52.3
Укупно	65	100.0

Учесталост различитих патохистолошких дијагноза карцинома желуца не показује статистички значајну разлику (хи квадрат= 0.138, ДФ=1, п>0.05).

Присуство симптома према полу

Табела 31. Присуство мршављења према полу

Мршављење	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	22	42.3	8	40.0	30	41.7
Позитивно	30	57.7	12	60.0	42	58.3
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Појава мршављења је била присутна код 42 (58.3%) пацијента. Код пацијената мушког пола учесталост мршављења је била присутна код 30 (57.7%) а код пацијената женског пола код 12 (60.0 %).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве мршављења (хи квадрат= 0.032, ДФ=1, п>0.05)

Табела 32. Појава бола у стомаку према полу

Бол у стомаку	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	29	55.8	9	45.0	38	52.8
Позитивно	23	44.2	11	55.0	34	47.2
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Бол у стомаку је био присутан код 34 (47.2%) пацијента. Код пацијената мушког пола учесталост појаве болова у стомаку је била присутна код 23 (44.2%) а код пацијената женског пола код 11 (55.0 %).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве болова у стомаку (хи квадрат= 0.672, ДФ=1, п>0.05)

Табела бр 33. Присуство мучнине према полу

Мучнина	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	31	59.6	11	55.0	42	58.3
Позитивно	21	40.4	9	45.0	30	41.7
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Мучнина је била присутна код 30 (41.7%) пацијената. Код пацијената мушког пола учесталост појаве мучнине је била присутна код 21 (40.4%) а код пацијената женског пола мучнина као симптом је била присутна код 9 (45.0%).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве мучнине (хи квадрат= 0.127, ДФ=1, п>0.05)

Табела 34. Присуство дисфагије према полу

Дисфагија	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	40	76.9	18	90.0	58	80.6
Позитивно	12	23.1	2	10.0	14	19.4
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Дисфагија је била присутна код 14 (19.4%) пацијената. Код пацијената мушког пола учесталост дисфагије је регистрована код 12 (23.1%) а код пацијената женског пола дисфагија као симптом је била присутна код 2 (10%).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве дисфагије (хи квадрат= 1.577, ДФ=1, п>0.05)

Табела 35. Појава мелене према полу

Мелена	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	41	78.8	12	60.0	53	73.6
Позитивно	11	21.2	8	40.0	19	26.4
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Мелена је била присутна код 19 (26.4%) пацијената. Код пацијената мушког пола појава мелене је била присутна код 11 (21.2%) а код пацијената женског пола код 8 (40.0 %).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве мелене (хи квадрат= 2.641, ДФ=1, п>0.05)

Табела 36. Појава ране ситости према полу

Рана ситост	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	38	73.1	17	85.0	55	76.4
Позитивно	14	26.9	3	15.0	17	23.6
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Симптом ране ситости је био присутан код 17 (23.6%) пацијената. Код пацијената мушког пола учесталост појаве ране ситости је била присутна код 14 (26.9%) а код пацијената женског пола рана ситост као симптом је била присутна код 3 (15%).

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве ране ситости (хи квадрат= 1.138, ДФ=1, п>0.05)

Табела 37. Појава улкусног бола према полу

Улкусни бол	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативно	42	80.8	17	85.0	59	81.9
Позитивно	10	19.2	3	15.0	13	18.1
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Симптом улкусног бола је био присутан код 13 (18.1%) пацијената. Код пацијената мушког пола учесталост појаве улкусног бола је била присутна код 10 (19.2%) а код пацијената женског пола улкусни бол као симптом је био писутан код 3 (15.0%) пацијента.

Пацијенти мушког и женског пола не разликују се статистички значајно према учесталости појаве улкусног бола (хи квадрат= 0.175, ДФ=1, п>0.05)

Табела 38. Локализација малигнитета у односу на пол

Локализација малигнитета	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Кардија	11	21.2	1	5.0	12	16.7
Корпус	20	38.5	9	45.0	29	40.3
Антрум	18	34.6	8	40.0	26	36.1
Корпус и антрум	3	5.8	2	10.0	5	6.9
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Код пацијената и мушког и женског пола највећа учесталост локализација малигних промена је на корпусу и антруму. Код мушкараца локализација на корпусу је била код 20 (38.5%) пацијената а на антруму код 18 (34.6%). Код жена заступљеност ових локализација је већа на корпусу 9 (45%) и антруму 8 (40%). Истовремена локализација на корпусу и антруму је показала приближне учесталости код оба пола око 5%. Локализација промена на кардији је учесталија код особа мушког пола 11(21.2%). Иако је локализација промена на кардији учесталија код особа мушког пола, учесталост ове локализације не разликује се статистички значајно у односу на пол (хи квадрат= 2.714, ДФ=1, п>0.05).

Табела 39. Макроскопски изглед промена (Borrman/JRSGC) у односу на пол

Макроскопски изглед Borrman/JRSGC	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Полипоидни	5	9.6	0	0	5	6.9
Улцерозни	16	30.8	10	50.0	26	36.1
Улцеровегетативни	9	17.3	1	5.0	10	13.9
Улцероинфилтративни	18	34.6	7	35.0	25	34.7
Дифузноинфилтративни	3	5.8	2	10.0	5	6.9
Суперфицијални	1	1.9	0	0	1	1.4
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Код пацијената и мушког и женског пола највећу учесталост имају улцерозне и улцероинфилтративне форме малигних промена.. Код мушкараца улцерозна форма је била код 16 (30.8%) пацијената а улцероинфилтративна код 18 (34.6%). Код жена пропорција ових локализација је већа, 10 (50%) је имало улцерозну форму а 7 (35%) је имало улцероинфилтративну форму. Између полова не постоји статистички значајна разлика у учесталости улцерозних форми малигних промена (улцерозни, улцеровегетативни, улцероинфилтративни), (хи квадрат= 1.165, ДФ=1, п>0.05).

Табела 40. Уреаза тест у односу на пол

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативан	24	46.2	12	60.0	36	50.0
Позитиван	28	53.8	8	40.0	36	50.0
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Позитиван налаз уреаза теста на Helicobacter pylori код пацијената мушког пола је био присутан код 28 (53.8%) пацијената, док је позитиван налаз код пацијената женског пола имао мању учесталост и био је присутан код 8 (40.0%) пацијената.

Између полова не постоји статистички значајна разлика према учесталости позитивног налаза уреаза теста на Helicobacter pylori (хи квадрат= 1.108, ДФ=1, п=0.293).

Табела 41. Уреаза тест у односу на пол

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
A-K-	24	46.2	12	60.0	36	50.0
A-K+	22	42.3	4	20.0	26	36.1
A+K-	1	1.9	0	0	1	1.4
A+K+	5	9.6	4	20.0	9	6.9
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Негативан налаз уреаза теста на Helicobacter pylori A-K- је био учесталији код особа женског пола 60% у односу на мушки пол 46.2%.

Форме позитивног налаза су имале различите учесталости код особа мушког и женског пола. Код мушког пола A-K+ је имао највећу учесталост, док су остале форме имале изразито мање учесталости, испод 10% . Код пацијената женског пола углавном доминирају форме A-K+ и A+K+ са по 20%.

Табела 42. ХП тест у односу на пол

ХП тест на Helicobacter pylori	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Негативан	22	42.3	10	50,0	32	44.4
Позитиван	30	57.7	10	50.0	40	55.6
Укупно	65	100.0	20	100.0	72	100.0

Између полова не постоји статистички значајна разлика према налазу ХП теста на Helicobacter pylori (хи квадрат= 0.346, ДФ=1, п=0.556).

Табела 43. Lauren класификација у односу на пол

Лаурен класификација	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Некласификовани	1	2.2	0	0	1	1.6
Интенстинални	25	54.3	6	33.3	31	48.4
Дифузни	19	41.3	11	61.1	30	46.9
Мешовити	1	2.2	1	5.6	2	3.1
Укупно	46	100.0	18	100.0	64	100.0

Према Lauren класификацији највећу учесталост има интестуинални тип код 31 (48.4%) пацијента а такође високу учесталост је имао и дифузни тип код 30 (46.9%) пацијената. Код мушког пола највећу учесталост има интестинални тип са 54%, док ког жена највећу заступљеност има дифузни тип 61%. Интестинални тип не показује статистички значајну разлику између полова (хи квадрат= 2.288, ДФ=1, п=0.130) Дифузни тип такође не показује статистички значајну разлику између полова (хи квадрат= 2.038, ДФ=1, п=0.153)

Табела 44. WHO класификација у односу на пол

WHO класификација	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Signet RC	18	40.0	9	60.0	27	42.9
Тубуларни	13	28.9	3	20.0	16	25.4
Тубулопапиларни	3	6.7	2	0	5	7.9
Муцинозни	1	2.2	0	0	1	1.6
Папиларни	5	11.1	1	5.6	6	9.5
Колоидни	1	2.2	0	0	1	1.6
Хепатоидни	1	2.2	0	0	1	1.6
Мешовити	2	4.4	3	16.7	5	7.9
Анапластични	1	2.2	0	0	1	1.6
Укупно	45	100.0	18	100.0	63	100.0

Према WHO класификацији највећу учесталост има signet RC код 27 (42.9%) пацијената, нешто мању тубуларни тип код 16 (25.4%) пацијената. Код мушког пола учесталост signet RC износи 40% док је код женског пола заступљен са 60%. Тубуларни тип је код мушког пола заступљен у са пропорцијом од 29% док је код жена учесталост 20%.

Учесталост Signet RC и тубуларног типа WHO класификације не показује статистички значајну разлику између полова (хи квадрат= 0.029, ДФ=1, п=0.864).

Табела 45. Goseki класификација у односу на пол

Goseki класификација	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
I кат	19	42.2	1	5.9	20	32.3
III кат	5	11.1	6	35.3	11	17.7
IV кат	21	46.7	10	58.8	31	50.0
Укупно	45	100.0	17	100.0	62	100.0

Између полова постоји статистички значајна разлика према учесталости типовима карцинома по Goseki класификацији (хи квадрат= 9.483, ДФ=2, п<0.01) п=0.009. I кат по Goseki класификацији има статистички значајно већу учеталост код особа мушког пола (хи квадрат= 7.457, ДФ=1, п<0.01)

Табела 46. Trad/Broders класификација у односу на пол

Trad/Broders класификација	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Г1	12	26.1	1	5.6	13	20.3
Г2	5	10.9	1	5.6	6	9.4
Г3	29	63.0	16	88.9	45	70.3
Укупно	46	100.0	18	100.0	64	100.0

Г3 тип карцинома по Trad/Broders класификацији има највећу учесталост, код 45 (70%) испитаника.Заступљеност Г3 типа карцинома по Trad/Broders класификацији код мушког пола је 63%, док код жена учесталост износи 89%.

Између полова не постоји статистички значајна разлика према учесталости типова карцинома по Trad/Broders класификацији (хи квадрат= 4.304, ДФ=2, п=0.116)

Г3 тип карцинома по Trad/Broders класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената женског пола (хи квадрат= 4.140, ДФ=1, п<0.05)

Табела 47. Присуство пренеопластичне лезије у односу на пол

Пренеопластична лезија	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Нема	33	63.5	16	80.0	49	68.1
Има	19	36.5	4	20.0	23	31.9
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Учесталост пренеопластичних лезија је била већа код мушког пола 19 (36.5%) у односу на женски пол где су пренеопластичне лезије биле заступљене са 20.0%.
Између полова не постоји статистички значајна разлика према учесталости пренеопластичних лезија (хи квадрат= 1.817, ДФ=1, п=0.178)

Табела 48. Бечка класификација према полу

Бечка класификација	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Тип I	5	9.6	2	10.0	7	9.7
Тип IV	3	5.8	1	5.0	4	5.6
Тип V1 суперфицијални рани карцином	9	17.3	1	5.0	10	13.9
Тип V2 инвазивна неоплазија	35	67.3	16	80.0	51	70.8
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Према Бечкој класификацији тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост, код 51 (71%) пацијента. Тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост код оба пола, код мушког пола била је заступљена са 67%, док код жена учесталост износи 80%.

Између полова не постоји статистички значајна разлика према учесталости карцинома Тип V2 по Бечкој класификацији (хи квадрат= 1.126, ДФ=1, п=0.289)

Табела 49. Патохистолошка дијагноза у односу на пол

Патохистолошка дијагноза	Пол				Укупно	
	Мушки		Женски			
	Број	%	Број	%	Број	%
Carcinoma diffusum invasivum ventriculi	21	40.4	10	50.0	31	43.1
Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi	26	50.0	8	40.0	34	47.2
Non Hodkin lymphoma ventriculi	5	9.6	2	10.0	7	9.7
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Између полова не постоји статистички значајна разлика према учесталости патохистолошких дијагноза малигних болести желуца (хи квадрат= 0.618, ДФ=2, п>0.05)

Табела 50. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према врсти малигног обољења желуца

Малигна обољења желуца	Број	Аритметичка средина	СД
Карциноми	65	63.1	11.8
Лимфоми	7	57.1	11.7

Између пацијената са карциномом желуца и пацијената са лимфомима не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=1.262, ДФ=70, п>0.05).

Табела 51. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према полу

Пол	Број	Аритметичка средина	СД
Мушки	52	62.9	11.8
Женски	20	61.6	12.3

Између полова не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=0.419, ДФ=70, п>0.05).

Табела 52. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству симптома мршављења

Мршављење	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	30	62.7	11.3
Позитивно	42	62.4	12.4

Између пацијената са и без симптома мршављења не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=0.100, ДФ=70, п>0.05).

Табела 53. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству болова у стомаку

Бол у стомаку	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	38	63.1	11.3
Позитивно	34	61.8	12.7

Између пацијената са и без болова у стомаку не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=0.455, ДФ=70, п>0.05).

Табела 54. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству мучнине

Мучнина	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	42	59.4	12.0
Позитивно	30	66.8	10.4

Између пацијената са и без мучнине постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=2.734, ДФ=70, п<0.01).

Табела 55. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству дисфагије

Дисфагија	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	58	61.0	12.1
Позитивно	14	68.8	8.5

Између пацијената са и без дисфагије постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=2.271, ДФ=70, п<0.05). п=0.026

Табела 56. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству мелене

Мелена	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	53	62.6	12.4
Позитивно	19	62.3	10.4

Између пацијената са и без мелене не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=0.101, ДФ=70, п>0.05).

Табела 57. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству ране ситости

Рана ситост	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	55	60.7	12.2
Позитивно	17	68.3	8.6

Између пацијената са и без појаве ране ситости постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=2.376, ДФ=70, п<0.05).

Табела 58. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству улкусног бола

Улкусни бол	Број	Аритметичка средина	СД
Негативно	59	63.9	11.1
Позитивно	13	55.9	13.4

Између пацијената са и без појаве улкусног бола постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=2.270, ДФ=70, п<0.05).

Табела 59. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према локализацији малигнитета

Локализација малигнитета	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
Кардија	12	67.8	8.7	70.0	48	80
Корпус	29	58.6	11.0	57.0	40	76
Антрум	26	62.6	13.2	63.5	34	85
Корпус и антрум	5	72.2	6.0	73.0	66	78

Медијана старосне доби пацијената са локализацијом малигних промена на кардији износи 70.0 година (опсег 48-80), на корпусу 57.0 година (опсег 40-76), на антруму 63.5 (34-85) и корпус и антруму 73.0 година (опсег 66-78). Између пацијената са локализацијом малигних промена на кардији, корпусу, антруму, и цорпус и антруму постоји статистички значајна разлика старосне доби (хи-квадрат=9.817, ДФ=3, п<0.05)

Разлика медијана старосне доби је статистички значајна између пацијената са локализацијом малигних промена на кардији и локализацијом на корпусу (п=0.024), као и између пацијената са локализацијом малигних промена на корпусу и локализацијом на корпусу и антруму (п=0.011), али није статистички значајна између следећих локализација малигних промена: кардија-антрум (п=0.182), кардија-корпус и антрум (п=0.396), корпус и антрум (п=0.203) и антрум- корпус и антрум (п=0.71)

Табела 60. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према макроскопском изгледу малигних промена (Borrman/JRSGC)

Макроскопски изглед Borrman/JRSGC	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
Полипоидни	5	68.2	8.5	69.0	57	80
Улцерозни	26	57.3	11.3	57.0	34	85
Улцеровегетативни	10	67.7	10.5	70.5	43	77
Улцероинфилтративни	25	61.9	11.6	62.0	38	79
Дифузноинфилтративни	5	72.2	6.0	73.0	66	78
Суперфицијални	1	85.0		85.0	85	85

Медијана старосне доби пацијената са полипоидним малигним променама износи 69.0 година (опсег 57-80), са улцерозним 57.0 година (опсег 34-85), са улцеровегетативним 70.5 (43-77), са улцероинфилтративним 62.0 година (опсег 38-79), са дифузноинфилтративним 73.0 година (опсег 66-78), и суперфицијалним 85.0 година. Између пацијената са макроскопским изгледом малигних промена (Borrman/JRSGC) постоји статистички значајна разлика старосне доби (хи-квадрат=16.039, ДФ=5, п<0.01)

Разлика медијана старосне доби је статистички значајна између пацијената са полипоидним и улцерозним малигним промена (п=0.041), са улцерозним и улцеровегетативним (п=0.08) као и између пацијената са улцерозним и дифузноинфилтративним малигним променама (п=0.06), али није статистички значајна између следећих макроскопских изгледа малигних промена: полипоидни-улцеровегетативни (п=0.712), полипоидни-улцероинфилтративни (п=0.290), полипоидни-дифузноинфилтративни (п=0.462), полипоидни-суперфицијални (п=0.143), улцерозни-улцероинфилтративни (п=0.152), улцерозни-суперфицијални (п=108), улцеровегетативни-улцероинфилтративни (п=0.170), улцеровегетативни-дифузноинфилтративни (п=0.390), улцеровегетативни-суперфицијални (п=0.112), улцероинфилтративни-дифузноинфилтративни (п=0.054), улцероинфилтративни-суперфицијални (п=0.095) и дифузноинфилтративни-суперфицијални (п=0.132).

Табела 61. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према налазу Уреаза теста

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Број	Аритметичка средина	СД
Негативан	36	61.4	12.5
Позитиван	36	63.6	11.3

Између пацијената са позитивним и негативним Уреаза тестом на Helicobacter pylori не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=0.752, ДФ=70, п>0.05).

Табела 62. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према налазу Уреаза теста

Уреаза тест на Helicobacter pylori	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
А-К-	36	61.4	12.5	62.5	34	85
А-К+	26	62.8	11.7	64.5	41	80
А+К-	1	59.0		59.0	59	59
А+К+	9	66.1	10.9	66.0	54	85

Између пацијената са различитим типовима налаза Уреаза теста не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (хи-квадрат=0.988, ДФ=3, п>0.05).

Табела 63. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према налазу ХП теста на Helicobacter pylori

ХП тест на Helicobacter pylori	Број	Аритметичка средина	СД
Негативан	32	60.4	12.1
Позитиван	40	64.2	11.6

Између пацијената са позитивним и негативним ХП тестом на Helicobacter pylori не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=1.325, ДФ=70, п>0.05).

Табела 64. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према типу карцинома по lauren класификацији

Lauren класификација	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
Некласификовани	1	76.0		76.0	76	76
Интенстинални	31	66.0	9.9	67.0	45	85
Дифузни	30	59.1	12.5	60.0	34	79
Мешовити	2	60.0	8.5	60.0	54	66

Између медијана старосне доби пацијената са различитим типовима карцинома по Lauren класификацији не постоји статистички значајна разлика (хи-квадрат=6.619, ДФ=3, п=0.085)

Табела 65. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према типу карцинома по WHO класификацији

WHO класификација	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
Signet RC	27	59.4	13.1	62.0	34	79
Тубуларни	16	63.6	9.4	63.0	45	80
Тубулопапиларни	5	66.4	11.3	69.0	48	78
Муцинозни	1	76.0		76.0	76	76
Папиларни	6	72.8	7.4	71.0	66	85
Колоидни	1	70.0		70.0	70	70
Хепатоидни	1	47.0		47.0	47	47
Месовити	5	60.2	6.1	59.0	54	67
Анапластични	1	53.0		53.0	53	53

Између пацијената са различитим типовима карцинома према WHO класификацији не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (хи-квадрат=10.937, ДФ=7, п>0.05).

Табела 66. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према типу карцинома по Goseki класификацији

Goseki класификација	Број	Аритметичка средина	СД
I кат	20	66.7	10.1
III кат	11	63.9	10.1
IV кат	31	60.9	13.4

Између пацијената са различитим типовима карцинома по Goseki класификацији не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (Ф=1.452, ДФ=2/61, п>0.05).

Табела 67. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према типу карцинома по Trad/Broders класификацији

Trad/Broders класификација	Број	Аритметичка средина	СД
Г1	13	66.2	10.5
Г2	6	66.7	11.5
Г3	45	61.2	11.8

Између пацијената са различитим типовима карцинома по Trad/Broders класификацији не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (Ф=1.342, ДФ=2/63, п>0.05).

Табела 68. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према присуству пренеопластичне лезије

Пренеопластична лезија	Број	Аритметичка средина	СД
Нема	49	60.5	11.3
Има	23	66.8	12.2

Између пацијената са пренеопластичним лезијама и пацијената без лезија постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (т=2.150, ДФ=70, п<0.05).

Табела 69. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према типу карцинома по Бечкој класификацији

Бечка класификација	Број	Аритметичка средина	СД	Медијана	Мин	Мах
Тип I	7	57.1	11.7	59.0	41	73
Тип IV	4	66.3	13.7	62.5	55	85
Тип V1 суперфицијални рани карцином	10	60.7	12.6	66.0	38	73
Тип V2 инвазивна неоплазија	51	63.3	11.7	64.0	34	85

Између медијана старосне доби пацијената са различитим типовима карцинома по Бечкој класификацији не постоји статистички значајна разлика (хи-квадрат=1.911, ДФ=3, п=0.591)

Табела 70. Старосна доб пацијената при дијагностиковању обољења према патохистолошкој дијагнози малигног обољења желуца

Патохистолошка дијагноза	Број	Аритметичка средина	СД
Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi	31	60.3	13.1
Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi	34	65.6	10.0
Non Hodkin lymphoma malignum invasivum ventriculi	7	57.1	11.7

Између пацијената са различитим патохистолошким дијагнозама малигног обољења желуца не постоји статистички значајна разлика према просечној старосној доби при дијагностиковању малигног обољења (Ф=2.568, ДФ=2/71, п>0.05).

Табела 71. Локализација малигнитета према налазу Уреаза теста

Локализација малигнитета	Уреаза тест				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Кардија	7	19.4	5	13.9	12	16.7
Корпус	14	38.9	15	41.7	29	40.3
Антрум	14	38.9	12	33.3	26	36.1
Корпус и антрум	1	2.8	4	11.1	5	6.9
Укупно	36	100.0	36	100.0	72	100.0

Код пацијената са негативним и позитивним налазом Уреаза теста највећа учесталост локализација малигнитета је на корпусу и антруму. Код пацијената са негативним налазом на корпусу је била код 14 (39%) пацијената а на антруму код 14 (39%). Код пацијената са позитивним налазом заступљеност ових локализација је већа на корпусу 15 (42%) и антруму 12 (33%). Истовремена локализација малигнитета на корпусу и антруму је имала веће учесталости код пацијената са позитивним налазом (3% према 11%) док је локализација малигнитета на кардији била учесталија код особа са негативним налазом Уреаза теста (19% према 14%).

Иако је локализација промена на кардији учесталија код особа са негативним налазом Уреаза теста, учесталост ове локализације не разликује се статистички значајно у односу на налаз Уреаза теста (хи квадрат= 0.400, ДФ=1, п>0.05).

Истовремена локализација малигнитета на корпусу и антруму је имала веће учесталости код пацијената са позитивним налазом али учесталост ове локализације не разликује се статистички значајно у односу на налаз Уреаза теста (хи квадрат= 1.934, ДФ=1, п>0.05).

Табела 72. Lauren класификација према налазу Уреаза теста

Lauren класификација	Уреаза тест				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Некласификовани	0	0	1	3.2	1	1.6
Интенстинални	8	24.2	23	74.2	31	48.4
Дифузни	25	75.8	5	16.1	30	46.9
Мешовити	0	0	2	6.5	2	3.1
Укупно	33	100.0	31	100.0	64	100.0

Према Лаурен класификацији највећу учесталост има интестуинални тип код 31 (48.4%) пацијената а такође високу учесталост је имао и дифузни тип код 30 (46.9%) пацијената. Код пацијената са негативним Уреаза тестом највећу учесталост има дифузни тип са 76%, док код пацијената са позитивним налазом највећу заступљеност има интестинални тип 74,2%.

Интестинални тип карцинома према Лаурен класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената који су имали позитиван налаз Уреаза теста (хи квадрат= 15.969, ДФ=1, п<0.01). п=0.000. Дифузни тип карцинома према Лаурен класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената који су имали негативан налаз Уреза теста (хи квадрат= 22.823, ДФ=1, п<0.01).

Табела 73. Бечка класификација према налазу Уреаза теста

Бечка класификација	Уреаза тест				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Тип I	2	5.6	5	13.9	7	9.7
Тип IV	2	5.6	2	5.6	4	5.6
Тип V1 суперфицијални рани карцином	7	19.4	3	8.3	10	13.9
Тип V2 инвазивна неоплазија	25	69.4	26	72.2	51	70.8
Укупно	52	100.0	20	100.0	72	100.0

Према Бечкој класификацији тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост, код 51 (71%) пацијената. Тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост и код пацијената са позитивним налазом (72%) и негативним налазом (69%)

Између позитивног и негативног налаза Уреаза теста не постоји статистички значајна разлика према учесталости карцинома Тип V2 по Бечкој класификацији (хи квадрат= 0.067, ДФ=1, п=0.795)

Табела 74. Патохистолошка дијагноза према налазу Уреаза теста

Патохистолошка дијагноза	Уреаза тест				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi	25	69.4	6	16.7	31	43.1
Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi	9	25.0	25	69.4	34	47.2
Non Hodkin lymphoma malignum invasivum ventriculi	2	5.6	5	13.9	7	9.7
Укупно	36	100.0	36	100.0	72	100.0

Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi је статистички значајно учесталији код пацијената који имају позитиван налаз Уреаза теста (хи квадрат= 14.266, ДФ=1, п<0.01). п=0.000. Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi је статистички значајно учесталији код пацијената који имају негативан налаз Уреаза теста (хи квадрат= 20.450, ДФ=1, п<0.01).

Табела 75. Локализација малигнитета према налазу ХП теста

Локализација малигнитета	ХП тест на Helicobacter pylori				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Кардија	7	21.9	5	12.5	12	16.7
Корпус	13	40.6	16	40.0	29	40.3
Антрум	11	34.4	15	37.5	15	36.1
Корпус и антрум	1	3.1	4	10.0	5	6.9
Укупно	32	100.0	40	100.0	72	100.0

Код пацијената са негативним и позитивним налазом ХП теста највећа учесталост локализација малигнитета је на корпусу и антруму. Код пацијената са негативним налазом на корпусу је била код 13 (41%) пацијената а на антруму код 11 (34%). Код пацијената са позитивним налазом заступљеност ових локализација на корпусу је била 16 (40%) и антруму 15 (37%). Истовремена локализација малигнитета на корпусу и антруму је имала веће учесталости код пацијената са позитивним налазом (3% према 10%) док је локализација малигнитета на кардији била учесталија код особа са негативним налазом ХП теста (21% према 12%). Иако је локализација промена на кардији учесталија код особа са негативним налазом ХП теста, учесталост ове локализације не разликује се статистички значајно у односу на налаз ХП теста (хи квадрат= 1.125, ДФ=1, п>0.05).

Табела 76. Lauren класификација према налазу ХП теста

Lauren класификација	ХП тест на Helicobacter pylori				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Некласификовани	0	0	1	3.1	1	1.6
Интенстинални	6	18.8	25	78.1	31	48.4
Дифузни	26	81.3	4	12.5	30	46.9
Мешовити	0	0	2	6.3	2	3.1
Укупно	32	100.0	32	100.0	64	100.0

Према Lauren класификацији највећу учесталост има интестинални тип код 31 (48.4%) пацијента а такође високу учесталост је имао и дифузни тип код 30 (46.9%) пацијената. Код пацијената са негативним ХП тестом највећу учесталост има дифузни тип са 81%, док код пацијената са позитивним налазом највећу заступљеност има интестинални тип 78%.

Интестинални тип карцинома према Lauren класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената који су имали позитиван ХП тест (хи квадрат= 22.585, ДФ=1, п<0.01).

Дифузни тип карцинома према Lauren класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената који су имали негативан ХП тест (хи квадрат= 30.369, ДФ=1, п<0.01).

Табела 77. Бечка класификација према налазу ХП теста

Бечка класификација	ХП тест на Helicobacter pylori				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Тип I	0	0	7	17.5	7	9.7
Тип IV	1	3.1	3	7.5	4	5.6
Тип V1 суперфицијални рани карцином	7	21.9	3	7.5	10	13.9
Тип V2 инвазивна неоплазија	24	75.0	27	67.5	51	70.8
Укупно	32	100.0	40	100.0	72	100.0

Према Бечкој класификацији тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост, код 51 (71%) пацијената. Тип V2 инвазивна неоплазија је имала највећу учесталост и код пацијената са позитивним налазом (67%) и негативним налазом (75%). Карцином типа I је био заступљен само код пацијената који су имали позитиван налаз ХП теста.

Карцинома типа I по Бечкој класификацији је статистички значајно учесталији код пацијената који имају позитиван налаз ХП теста (хи квадрат= 6.2032, ДФ=1, п<0.05).

Табела 78. Патохистолошка дијагноза према налазу ХП теста

Патохистолошка дијагноза	ХП тест на Helicobacter pylori				Укупно	
	Негативан		Позитиван			
	Број	%	Број	%	Број	%
Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi	25	78.1	6	15.0	31	43.1
Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi	7	21.9	27	67.5	34	47.2
Non Hodkin lymphoma malignum invasivum ventriculi	0	0	7	17.5	7	9.7
Укупно	32	100.0	40	100.0	72	100.0

Adenocarcinoma invasivum exulceratum ventriculi је статистички значајно учесталији код пацијената који имају позитиван налаз ХП теста (хи квадрат= 14.849, ДФ=1, п<0.01). Carcinoma diffusum invasivum exulceratum ventriculi је статистички значајно учесталији код пацијената који имају негативан налаз ХП теста (хи квадрат= 28.893, ДФ=1, п<0.01).

Табела 79. Сензитивност и специфичност Уреаза теста у односу на ХП тест

Сензитивност и специфичност Уреаза теста у односу на ХП тест

Уреаза тест	ХП тест		Укупно
	Позитиван	Негативан	
Позитиван	35	1	36
Негативан	5	31	36
Укупно	40	32	

Сензитивност Уреаза теста је 87.5% , 95%CI=73.2-95.81%

Специфичност Уреаза теста је 96.87% , 95%CI=83.78-99.92%

LR+ (однос веродостојности позитивног теста) и

LR- (однос веродостојности негативног теста)

LR+ је 28, 95% 4.05-193.42 (убедљива промена од пре- до посттест вероватноће)

LR- је 0.13, 95% 0.06-0.29 (умерена промена вероватноће)

Табела 80. Налаз Уреаза теста према локализацији малигнитета

Уреаза тест Helicobacter pylori	Локализација малигнитета								Укупно	
	Кардија		Корпус		Антрум		Корпус и антрум			
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
А-К-	7	58.3	14	48.3	14	53.8	1	20.0	36	50.0
А-К+	5	41.7	10	34.5	9	34.6	2	40.0	26	36.1
А+К-	0	0	1	3.4	0	0	0	0	1	1.4
А+К+	0	0	4	13.8	3	11.5	2	40.0	9	6.9
Укупно	12	100.0	29	100.0	26	100.0	5	100.0	72	100.0

Негативан налаз Уреаза теста је показао најучесталије заступљености код већине локализација малигнитета, кардија (58%), корпус (48%), антрум (54%) осим код истовремене заступљености малигнитета на корпусу и антруму где је учесталост била мања (20.0%). Негативан налаз Уреаза теста у узорку из антрума (А-К- и А-К+) је имао високу учесталост код пацијената који су имали локализацију малигнитета у антруму (88%).

Учесталост негативног налаза Уреаза теста у узорку из антрма не показује статистички значајну разлику код пацијената који су имали локализацију малигнитета у антруму у односу на остале локализације малигнитета (хи квадрат= 0.188, ДФ=1, п>0.05)

Табела 81. Дистрибуција лимфома према типу Non Hodkin лимфома

Тип Non Hodkin лимфом	Број	%
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL)	3	42.9
Дифузни Б крупноћелијски(non GC type)	1	14.3
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL:GCtype)	1	14.3
NK(Null,nonT/nonB)Type	1	14.3
Mantle cell lymphoma	1	14.3
Укупно	7	100.0

Највећи број пацијената са лимфомом је припадао Дифузном Б крупноћелијском лимфому 71.5 % пацијената од којих Дифузни Б крупноцелијски (DLBCL) лимфом има највећу учесталост са 43%, Остале групе лимфома су имале учесталости по 14%.

Табела 82. Имунофенотип Non Hodkin лимфома (ИХХ : Анти-хумана антитела)

Типови Non Hodkin лимфома	AE1 /AE3	LCA	CD3	CD5	CD 10	CD 20	CD 23	CD 30	CD 35	CD 43	CD79 alfa	bcl-2	bcl-6	cyclin D1	Ки-67
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL)	-	+	-/+	-/+	-/+	+	-	-	+/-	+/-	+	+	+/-	-	85 %
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL)			-			+				-		-			70 %
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL)	-	+	-/+			+			+/-		+	+		-	60 %
Дифузни Б крупноћелијски(non GC type)			-		+	+						-/+	-/+	-	80 %
Дифузни Б крупноћелијски (DLBCL:GC type)	-	+	-	-/+	+	+	-			+		-	+	-	99 %
Anaplastic large cell NK(Null,non T/nonB)type	-	+++	++			-		-							40 %
Mantle cell llymphoma			-	+/-	-	+						+		+	30 %

Пацијенти који припадају типу Дифузних Б крупноћелијских лимфома имају веће вредности имунофенотип Ки-67 индекса, са просечном вредношћу око 83.5%, док остали типови лимфома имају вредности које се крећу у просеку око 30%.
Степен хистолошког малигнитета за све пацијенте је био High grade.

V ДИСКУСИЈА

Инфекција Helicobacter pylori је све чешћа у светској и нашој популацији и има епидемијски карактер. Студије домаћих аутора указују да је на узорку од 1317 испитаника, Helicobacter pylori инфекција хистолошки нађена у око 60%. (31-34)
Преваленца у нашем раду, Helicobacter pylori инфекције у биоптичком материјалу добијеним брзим уреаза тестом на интерном одељењу Опште болнице у Н.Пазару износила је 49,6% код особа различите животне доби.
Преваленца у биоптичком материјалу добијеним Хистопатолошким (ХП) тестом износила је 51,2%.
У развијеним западним земљама, проценат заражене популације бележи константан пораст од детињства до око 60. године живота.
Инфекција Helicobacter pylori бележи константан пораст у свету што на годишњем нивоу износи 0,3-0,5% укупне популације.

Већи број студија у свету показују да је инфекција Helicobacter pylori у Латинској Америци, Африци, Кини, Индији и Југоисточној Азији врло честа у популацији до 20. године живота. У прилог наведеном говори и студија T.Kawamura са Miyagi Универзитета у Јапану спроведена на Тибетанској популацији. Резултати овог аутора указују да је 61.6% деце и 35% адултне популације имало Helicobacter pylori инфекцију.(42)

Helicobacter pylori инфекција у Чешкој Републици, по наводима истраживања V.Volf.Charles са Медицинског факултета у Прагу, спроведеном на узорку од 829 деце и омладине је била присутна код 624 испитаника са симптомима-75,3% и 205 без симптома (24,7%). (43)
Позитиван налаз Уреаза H.pylori теста код пацијената мушког пола је био присутан 53,8% а код пацијената женског пола је имао мању учесталост 40,0%.,

На нашем материјалу независно од пола највећи број испитаника Helicobacter pylori позитивних био је животне доби од 41 до 70.године, при чему је преваленца на Хеликобацтер позитивном узорку износила код гастричног карцинома 1,72%

У нашем истраживању код Helicobacter pylori позитивних болесника карцином желуца и лимфом желуца су били заступљени у популацији просечне старосне доби 63,1 и 57,1 година.

Малигно обољење желуца код наших испитаника је било присутно са 72% код мушкараца за разлику од жена где је било присутно у 28%. Карцином желуца је имало 90,3% а лимфом 9,7% испитаника.

Позитиван налаз уреаза теста на Helicobacter pylori код пацијената са карциномом желуца је био присутан код 47,7% пацијената,док је позитиван налаз код пацијената са лимфомом имао већу учесталост 71,4%.

Код карцинома позитиван Уреаза тест у форми антрум негативан - корпус позитиван (А-К+) је имало 33,8%., Антрум позитиван - корпус негативан(А+К-) 0% и Антрум позитиван - корпус позитиван (А+К+)13,8%.

Код лимфома такође највише је било у форми антрум негативан - корпус позитиван (А-К+) са 57,1%.

Наша студија је показала већи проценат заступљености Helicobacter pylori инфекције корпусне регије без присуства у антралној регији у односу на резултате светских аутора.

Епидемиолошке студије спроведене у више земаља показују блиску повезаност карцинома желуца и инфекције Helicobacter pylori. Тако је Еурогаст студија показала статистички значајну корелацијску повезаност ова два ентитета.(44)

У прилог наведеном говоре и резултати нашег истраживања, где је хистолошки доказана Helicobacter pylori инфекција била присутна код 50,8% испитаника са карциномом желуца, и 100% код лимфома желуца.

Сваке године се у свету открије око 900,000 нових случајева, а око 800,000 људи умире од последица ове болести. У САД карцином желуца представља око 2% (25,500 случајева) свих новооткривених карцинома годишње. Истовремено у Кореји заступљеност је знатно већа и износи 20.8% свих малигних болести.

Карцином желуца је 2 пута чешћи код мушкараца него код жена. Најчешћа доб када се болест дијагностикује је од 50-85 година старости. Код млађих од 40 година живота је заступљен од 2-8% а код млађих од 30 година је изузетно редак.

У нашем истраживању просечна старосна доб болесника са карциномом је била 63,1 а са лимфомом 57,1 година. Код мушкараца просечна старосна доб 62,9 а жена 61,6 година.,

Карцином желуца био је водећи узрок смрти међу малигним болестима почетком 20. века када примат преузима карцином плућа. У другој половини 20. века смањује се учесталост карцинома желуца и стопа смртности делом након открића специфичних фактора ризика (Helicobacter pylori инфекција) али и раније, препознавањем могућих узрочника у склопу исхране као и утицаја животне средине.

Карцином желуца је још увек на другом месту узрока смрти повезаних с карциномима у свету. Костарика и Јапан имају највећу учесталост карцинома желуца у свету. У Јапану се годишње открије око 80 нових случајева на 100,000 мушкараца и 33.3 нових случајева на 100,000 жена. Следе Кина те источна и средња Европа. У земљама Западне Европе долази до снижења стопа обољевања од ове болести : Немачка 18.5 код мушкараца и 9.0 код жена, Норвешка 13.6 код мушкараца и 6.4 код жена, Француска 12.2 код мушкараца и 4.9 код жена; на 100,000 становника.(2,16)

Према званично публикованим подацима из 2002. године за Централну Србију, рак желуца је код мушкараца на петом месту по обољевању (после карцинома плућа, дебелог црева, простате и мокраћне бешике) са учешћем од 5.7%, док је код жена на седмом месту (након карцинома дојке, грлића материце, дебелог црева, плућа, тело материце и јајника) са учешћем од 3,3%. Стопа обољевања у Војводини 2002. је 20.8 код мушкараца и 9.4 код жена а у Централној Србији 15.0 код мушкараца и 6.5 код жена.(45)

Значајне варијације у учесталости карцинома желуца у свету дају елементе за претпоставке о великом утицају животне околине.

Највећи број аутора највише се у онколошкој хирургији ослања на Лаурен-ову класификацију која дели ГА на интестинални,дифузни и мешовити тип.(5,6)

Користи се још класификација Светске здравствене организације (WHO класификација),која се базира на тростепеном систему диферентованости и

хистолошком типу организације ГА(тубуларни, папиларни,муцинозни,”signet ring cell”аденосквамозни,анапластични и други типови),а класификација Јапанског удружења за испитивање гастричног канцера(JRSGC) препознаје аденокарцином интестиналног типа,аденокарцином гастричног типа и дифузни карцином.(5,6,46,47)

У нашим истраживањима највећу учесталост има интестинални тип са 48,4%,(54,3% мушког пола и 33,3% женског пола) затим дифузни тип са 46,9%.(41,3% мушког пола и 61,1% женског пола) Малу учесталост су имали и мешовити тип са 3,1% и некласификовани са 1,6%.

Према WHO класификацији најзаступљенији је Signet Ring Cell са 42,9%.(40% мушког пола и 60% женског пола),затим тубуларни тип са 25,4% (28,9% мушког пола и 20% женског пола).

Желудачни карцином је један од најчешћих малигних тумора у свету са приближно 870.000 новооткривених случајева годишње и морталитетом од 650.000 смртних исхода годишње, што чини укупно 9,9% од свих новооткривених карцинома.(2)

До 1980 године желудачни карцином је у свету био водећи карцином по учесталости испред карцинома плућа.

Према последњим подацима светске здравствене организације најчешћи карциноми у свету у развијеним земљама су карциноми плућа, дебелог црева,дојке,простате,желуца и мокраћне бешике.(16)

Учесталост је знатно другачија у земљама у развоју, најчешћи су и тамо карциноми плућа,а потом следе карцином желуца,дојке,јетре цервикса утеруса и једњака.

У нашој земљи ,према подацима регистра за рак у централној Србији издатог 2002.године од стране Института за заштиту здравља Србије,,Др Милован Јовановић-Батут, инциденција гастричног карцинома је и даље висока,заузимајући треће место по стопи морталитета карцинома унутрашњих органа код мушкараца и пето место код жена, што је слично са земљама у развоју.(45)

Према истом извору,карцином желуца чини око 4,02% свих регистрованих тумора у Србији са учесталошћу од 6,01% код мушкараца и 3% новооткривених случајева код жена.(45)

Међутим мора се истаћи да је инциденција знатно испод оних који се налазе у неким азијским земљама као сто су Јапан,Индокина и неки региони Кине и Кореје где представља национални здравствени проблем.

Учесталост желудачног карцинома смањује се у целом свету у последњих неколико година.(16).Делимично су до тога довела нова сазнања о различитим узрочницима превасходно Helicobacter pylori инфекцији, начину исхране и живљењу.

Смањење инциденције брже је у развијеним земљама а знатно спорије у земљама у развоју.(2)

Занимљива је хипотеза да је први значајан пад инциденце желудацног карцинома уследио увођењем и већом применом замрзивача хране, чиме је увелико смањена употреба соли у конзервирању хране,спречена бактеријска и гљивична контаминација хране и појачана употреба воћа и поврћа ,извора антиоксиданата током целе године.

Лаурен је 1965.године описао два хистолошка типа желудачног карцинома: интестинални и дифузни тип. (47-49)

Интестинални тип се развија на подлози предкарциномских стања као што су атрофија и интестинална метаплазија желудачне слузнице.Док се дисплазија може сматрати директним прекурсором или маркером високог ризика.

Интестинални тип гастричног аденокарцинома по Лауреновој класификацији је тесно повезан са Helicobacter pylori инфекцијом и високо асоциран са јасно верификованим диспластичним лезијама.(50-55)

Међутим ,далеко је слабије позната веза морфолошких прекурсорних лезија са дифузним типом карцинома, а асоцијација са Helicobacter pylori инфекцијом је слабија.

У нашем истраживању учесталост H.pylori инфекције у интестиналном типу карцинома је 74,2%, а у дифузном типу је мања 16,1%.

Интестинални тип карцинома представља доминантни хистолошки тип карцинома у подручјима где је тај тип карцинома ендемски, што указује на предоминантни утицај начина живљења на етиологију.

У Нашем истраживању интестинални тип је присутан са 48,4%.,Присутнији је код мушког пола са 54%,старосне доби од 45 до 85 година.

Дифузни тип карцинома не полази из препознатљивих предкарциномских лезија или стања и чешћи је у земљама са ниском инциденцијом.

Наша истраживања показују присутност дифузног типа са 46,9%.Присутнији је код женског пола са 61,1%,старосне доби од 34 до 79 година.

Податак да је нешто чешћи међу женама и млађим болесницима и да има значајну фамилијарну повезаност /крвна група А/ указује на генетску етиологију (16)

Постоје добро утемељене индиције да је карцином корпуса и антрума желуца чврсто повезан са Helicobacter pylori инфекцијом.(56)

У нашем истраживању код пацијената са позитивним налазом H.pylori заступљеност карцинома је већа на корпусу (40%) и антруму (37%).Локализација малигнитета на кардији је учесталија код особа са негативним налазом H.pylori теста.(22%).

Већина је болесника са желудачним карциномом без значајних симптома у време постављања дијагнозе, а већ има развијену болест.

Приближно 50% болесника при постављању дијагнозе има болест која више није локализована.Хируршки излечив рани желудачни карцином углавном је без симптома и ретко се дијагностикује изван оквира организованих националних програма за превенцију раних желудачних карцинома који се спроводе само у земљама са врло високом инциденцом као што су Јапан,Чиле и Венецуела.

Према истраживањима страних аутора од симптома код карцинома желуца на узорку од 18.363 болесника најчешће се наводи мршављење са 62%,бол у трбуху 52%,мучнина 34%дисфагија 26%,мелена 20%,рана ситост18%,улкусни бол 17%.

У нашим истраживањима већина симптома се поклапа са истраживањима страних аутора. Дисфагију је имало нешто мање болесника и била је присутна са 19,4%. То говори о чињеници да је дисфагија најчешће присутна код локализације малигнитета на кардији где је у нашим истраживањима била присутна са 16,7% за разлику од корпуса и антрума где је била заступљенија.

Карциногени потенцијал Helicobacter pylori инфекције препознат је онда када је уочено да инфекцијом индуцирани гастритис узрокује атрофични гастритис.

Атрофични гастритис је описан као прекурсорно стање интестиналног типа карцинома још 1975.године у Correinom моделу карциногенезе, знатно раније пре открића Helicobacter pylori.(47)

У контролисаним проспективним студијама током 1991.-1993.године примећена је географска подударност у инциденцији желудачног карцинома и преваленцији Helicobacter pylori инфекције.

Стога је Светска здравствена организација прогласила 1994.године Helicobacter pylori за карциногеном I класе. (16)

Иако су све метаанализе многобројних студија потврдиле карциногеност Helicobacter pylori инфекције, прецизни механизам те везе још није у потпуности разјашњен.

Описано је неколико механизама којима Helicobacter pylori инфекција може увећати ризик за развој карцинома.

Могуће је да Helicobacter pylori продукује карциногене, иако до сада ниједан није идентификован. Засигурно други механизам се одвија у склопу хроничне упале.

Наиме,уз инфекцијом изазвану упалу,расте број ћелијских мотоза сто увећава ризик мутација.

Повећање ћелијске репликације утиче на механизме репарације ДНА и уз дефекте у п 53 и другим заштитним саставима, може довести до мутација током ћелијских митоза.(19,20) Такође је могуће да Helicobacter pylori инфекција погађа сам ћелијски циклус утичући на пролиферацију и смрт епителних ћелија путем некрозе или апоптозе.

Повећањем митоза и смањеном апоптозом настаје већи број ћелија подложних мутацијама.

Данас се сматра да хронична упала доводи до развоја атрофије слузнице желуца а која потом доводи до последичне хипохлорхидрије те серије ћелијских и мукозних промена као што је интестинална метаплазија и дисплазија.

Присуство пренеопластицних лезија у нашем истраживању забележено је у 33,8% код карцинома желуца у облику интестиналне метаплазије.

Негативна дисплазија по Бечкој класификацији ГИ епителних неоплазија није регистрована код карцинома у нашем истраживању.

Неинвазивна високо степена дисплазија је била присутна у 5,6%.

Инвазивна неоплазија по Бечкој класификацији као интрамукозални карцином (IMC) или суперфицијални рани карцином у 13,9%.

Субмукозни карцином или инвазивна неоплазија је била присутна у 70,8%.

Међутим тип бактерије Helicobacter pylori може бити значајан узрок .

Више студија сугерише да сојеви бактерије Helicobacter pylori који су cytotoxin-associated gene a /Cag A/-позитивни ,изазивају значајнији упални одговор на слузници и уско су повезани са развојем карцинома.(56)

H.pylori убризгава Cag A у епителне ћелије мукозе желуца.Унутар ћелија Cag A је у могућности да омета разне сигналне путеве и да омета правилну ћелијску функцију.

Друга истраживања су идентификовала RUNX 3 као важан тумор супресор карцинома желуца. Губитак експресије RUNX 3 узрочно је повезан са развојем рака желуца.

Инфекције са CagA позитивним H.pylori инхибирају транскрипцијску активност RUNX 3 и смањују ниво RUNX 3 протеина у ћелијама.CagA негативне H.pylori нису имале утицаја на ниво или активност RUNX 3.(25)

CagA и RUNX 3 физички међусобно делују у ћелијама епитела.Истраживачи су открили да новоткривена компонента унутар CagrA,WW компонента препознаје токове протеина RUNX 3 познат као “PY мотив”.

Ово је први пут да је неко идентификовао јединствену компоненту унутар амино-терминалне регије CagA протеина. То ће нам помоћи да боље разумемо како онкогени протеини функционишу. Ово је истраживање открило нови корак у покретању карцинома желуца који је индукован са H.pylori инфекцијом.

Накупљање многих штетних промена у ћелијама доводи до развоја карцинома.RUNX 3 помаже ћелијама да реагују када ћелијски процеси крену погрешним путем.

Научници раде на томе да идентификују молекуларни механизам којим CagA циља на деградацију RUNX 3, надајући се да ће дизајнирати мале молекуле које могу специфично инхибирати интерреакцију између RUNX 3 и CagA те блокирати деградацију RUNX 3.

Такви лекови бисе могли користити за спречавање болести желуца изазваним Helicobacter pylori инфекцијом.

VI ЗАКЉУЧЦИ

1. Уреаза H.pylori тест (инвазивни тест) за који је потребна горња дигестивна ендоскопија и биопсија узорака слузнице желуца (са по једним узорком из антрума и корпуса) представља минимум инвазивне дијагностике Helicobacter pylori инфекције у нашим условима.

2. Хистолошки Helicobacter pylori тест са више узорака мукозе антрума и корпуса подиже сензитивност у откривању H.pylori инфекције желуца у нашим условима.

3. Учесталост H.pylori инфекције желуца тестираним Уреаза H.pylori тестом на нашем материјалу је 49,6% а хистолошким H.pylori тестом 51,2%.

4. Позитиван налаз Уреаза H.pylori теста код малигних обољења желуца је био присутан код 50%,већа је учесталост код лимфома са 71,4%. Најучесталији у форми антрум негативан корпус позитиван(A-K+) са 36,1%

5. Позитиван налаз хистолошки H.pylori теста код малигних обољења желуца је био присутан код 55,6%,учесталост код лимфома је 100%.

6. Најчешће малигне болести желуца удружене са H.pylori инфекцијом у нашем подручју су Аденокарцином желуца и Non Hodkin лифом желуца.

7. Најчешћа локализација малигних промена код оба облика малигнитета (карцином и лимфом)је била на корпусу желуца.(40% карцином и 100% лимфом)

8. Од Аденокарцинома желуца према Лаурену заступљенији је интестинални тип карцинома(48,4%) код кога је H.pylori инфекција желуца била присутнија(74,2%, односно 78,1%) за разлику од дифузног типа карцинома(46,9%) желуца,где је H.pylori инфекција била присутна са 16,1%.односно 12,5%.,

9. Најзаступљенији према WHO класификацији је Signet Ringcell, нешто мању учесталост има тубуларни тип.

10. Код свих Non Hodkin лимфома је била присутна H.pylori инфекција желуца.

11. Најзаступљенији Non Hodkin лимфом је Б крупноћелијски, подтип (DLBCL)

VII ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor DN,Blaser MJ.The epidemiology of Helicobacter pylori infection. Epidemiologyc Reviews 1991; 13:42-59.
2. Jemal A,SiegelR,et al.Cancer Statistics,2006.CA Cancer J Clin 2006.,56>106-30.

3. Fitzsimmons D,Osmond C,George S,Johnson CD.Trends in stomach and pancreatic cancers incidence and mortality in England and Wales,1951-2000.Br J Surg 2007:94:1162-71.
4. Correa P,Haensel W,Cuello C,Tannenbaum S,Archer M.A model for gastric cancer epidemiology.Lancet 1975;2:58-60.

5. Ming SC: Classification of gastric carcinoma. In: Filipe MI, Jass J (eds). Gastric Carcinoma. Edinburgh: Charleston-Livingston, 1986, pp 197-199. Br. 1 Patologija i patobiologija preneoplasti~nih promena i 51 karcinoma ‘eluca

6. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. First English Edition. Kanehara and Co., Ltd, Tokyo 2005

7. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al: Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000. Arch Pathol Lab Med 2004;128:765.

8. Ye W, Held M, Lagergren J, et al: Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the cardia. J Natl Cancer Inst 2004;96:388.

9. 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;53:1244-9.

10. Petrović V.Procena dijagnoznih vrednosti sopstvenog brzog ureaza testa u odnosu na različite histološke načine dokazivanja helicobacter pylori infekcije. Magistarski rad. Beograd:Medicinski fakultet,1997.

11. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Clin Pathol 1980;33:801-10.

12. 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: 1244-9.

13. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. Histopathology 1999;34:320-5.

14. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, et al. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. Lab Invest 1999;79:639-46.

15. Halldorsdottir AM, Sigurdardottrir M, Jonasson JG, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) associated with gastric cancer in Iceland. Dig DisSci 2003;48:431-41.

16. International Agency for Researchon Cancer-World Health Organisation.Schistosomes,liver flukes and Helicobacter pylori.IARC Monographs on the evaluation of cancerogenic risks to Humans No 61.Lyon:IARC,1994.

17. Abraham SC, Park SJ, Lee JH, et al. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. Mod Pathol 2003;16:786-95.

18. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, et al: Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and c-erB-2 in human gastric cancer. Cancer 1995;75:1418.

19. Sakurai S, Sano T, Maeshima A, et al. Gastric adenoma- carcinoma sequence with special reference to p53 and Ki-ras gene alterations. Virchows Arch 1995;427:119-24.

20. Smith GV, Feakins R, Farthing MJ, et al. Cyclooxygenase 2, p53, beta-catenin, and APC protein expression in gastric adenomatous polyps. Am J Clin Pathol 2005;123:415-20.

21. Tamura G, Maesawa C, Suzuki Y, et al. Mutations of the APC gene occur during early stages of gastric adenoma development. Cancer Res 1994;54:114951.

22. Hamilton S, Aaltonen L, editors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon (France): IARC Press; 2000. p. 46-8.

23. Correa P.Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis.Am J Surg pathol 1995;19 (suppl 1):S 37-43.

24. Correa P,Fox J,Fontham E,et al.Helicobacter pylori et gastriccarcinoma.Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks.Cancer 1990;66:2569-74.

25. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al: Germline mutations of E-cadherin (CDH1) and TP53 genes rather than RUNX and HPP1, contribute to genetic predisposition of German gastric cancer patients. J Med Genet 2004;41:401.

26. Šljivić B. Sistemska i topografska anatomija-abdomen i karlica. Naučna Knjiga Beograd,1979; 66-76.

27. Marshall B. Unindentified curved bacilli on gastric epithelium in active chrinc gastritis. Lancet 1983; i: 1273-5.

28. Marshall BJ, Royce H, Anner D et al. Original isolation of Camphilobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microbios Lett 1984; 25: 83-8.

29. Marshall BJ, Warren JR. Unindentified curved bacilli in the stomach of the patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-5.

30. Marshall BJ, Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89 (sppl): s116-28.

31. Milosavljević T.Helicobacter pylori i oboljenja digestivnog sistema: Petnaest godina kasnije.Arch Gastroenterohepatol 1998;

32. Milosavljević T.Helicobacter pylori u kliničkoj praksi.Beograd:Vreme knjige,1996.

33. Milosavljević T,Jovanović I.Helicobacter pylori.Elektronsko CD rom izdanj.Dandesign i Medicinski fakultet,Beograd,1999.

34. Milosavljević T., Jovanović D., Petrović V. Helicobacter pylori 100 pitanja i odgovora. Hemofarm Vršac. Vršac 2000.

35. Talley NJ, Zinsmeister AR,Weaver A,et al. gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori.J Ntl Cancer inst 1991; 83: 1734-9.

36. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr.:Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Jama 1991, 265:1287-1289.

37. Fenoglio-Preiser, Cecilia M.; Noffsinger, Amy E.; Stemmermann, Grant N.; Lantz, Patrick E.; Isaacson, Peter G. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. The Neoplastic Stomach, pp.233-273

38. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long-term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002;50:378-81.

39. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long-term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002;50:378-81.

40. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-80. 50 M. Micev i sar. ACI Vol. LVIII

41. Lopez-Brea M,Alarcon T,Megraud F.Diagnosis of Helicobacter pylori infection.Curr Opin Gastroenterol 1997; 13:13-9.

42. Kawamura T., Fujimura S. The prevalence of Helicobacter pylori infection in Tibetans. GUT 2004; 53 (suppl VI) A202.

43. Volf V., Sedlackova M., Marx D., et al Helicobacter pylori infection in symptomatic and unsimotomatic children and adolescents in Czech Republic. GUT 2004; 53 (suppl VI) A201.

44. EUROGAST. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. Lancet 1993;341:1359-62.

45. Cancer registry of central Serbia. Cancer indicence and mortality in central Serbia 1999. Institute of public health od Serbia "Dr Milan Jovanovic-Batut". Center for prevention and control of noncommunicable diseases. Report No.1, Beograd, 2002. pp. 20, 34-35

46. Fenoglio-Preiser CM, Carneiro F, Correa P, et al: Gastric cancer. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2000, pp 38-52.

47. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in Ecadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol 2004;203:681-7.

48. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000;24:167-76.

49. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al: The Vienna classification of gastrointestinal neoplasia. Gut 2000;47:251.

50. Ming SC, Bajtai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer 1984;54:1794-801.

51. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol 1997;28:127-33.

52. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. Gut 1999;45:784-90.

53. 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(4):261-4.

54. Jass JR. A classification of gastric dysplasia. Histopathology 1983;7:181-93.

55. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. Gastroenterol Clin N Am 2007;36?813-829.

56. Uemura N, Okamoto S,et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl Med 2001;345:784-9.

57. Anonimus: Simpozijum o Helicobacter pylori infekciji.Vršac:Hemofarm,1996

58. Anonimus:Značaj i terapijski pristup Helicobacter pylori infekciji u svakodnevnoj praksi.Bar:Hemofarm,1998.

59. Armstrong D.Helicobacter pylori infection and dyspepsia.Scanđ Gastroenterol 1996; 3(suppl 201): 38-47.

60. Axon ATR.A guide to Helicobacter pylori.London:Science Press,1996.

61. Bazzoli F.Key points from the revised Maastricht consensus report:the impact on general practice.Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(suppl 2): 3-7.

62. Casseli M,TrevisaniL, Tursi A.Short-term low-dose triple terapy with azithromicin,metronidazole and lansoprazole appers higly effective for the eradication of Helicobacter pylori.Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:45-8.

63. Calabrese C, Di Febo G, Areni A,Scialpi C,Biasco G,Miglioli M.Pantoprazole,azithromicin and tinidazole:short duration triple therapy for eradication of helicobacter pylori infection.Aliment Pharmacol Ther2000; 14: 1613-7.

64. Cazzato I.A., Nista E.C. Fini L., et al. New option for helicobacter pylori eradication: moxifloxsacin-based strategies. GUT 2004; 53 (suppl VI) A121.

65. Gligorijević V,Milutinović-Đurić S,Popović O.Lečenje helicobacter pylori infekcije. Zvezdara Clin Proc 1995; 1:50-5.

66. Grgov S, Stefanović M. Dual, triple and quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication.Arch Gastroenterohepatol 1998;17:9-14.

67. Grgov S. Kliničke, endoskopske i histološke karakteristike oboljenja gastroduodenuma u pacijenata sa Helicobacter pylori infekcijom. Doktorska disertacija. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš 2001.
68. Grgov S., Tasić T. Nekoliko modaliteta trostruke terapije Helicobacter pylori infekcije. Ach Gastroenterohepatol 2004.
69. Gisbert JP,Pajares JM and Racz I.Therapy.Curr Opin Gastroenterol 2001;
70. Harris AW,Misiewicz GJJ.Helicobacter pylori.London: Blackwel Healthcare Communications, 1997.
71. Jovanović D. Helicobacter pylori infekcija kao faktor rizika u pojavi maligniteta želuca. U: Đorđević MĐ,Babić MM,Drecun VB.Prevencija malignih oboljenja digestivnih organa.Beograd:Jugoslavija publik.1997;90-101.
72. Jovanović DM,Bulajić M,Milosavljević T,Vranješ N.Helicobacter pylori infekcija.Arch gastroenterohepatol 1996;15(suppl 7):22-3.
73. Jovanović I. Klinička studija povezanosti Helicobacter pylori infekcije i sindroma gornje dispepsije. Magistarski rad. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, 1998.
74. Kadayifci A., Buyukhatipoglu H., Simsek I., et al. Efficacy of PPI-based Claritromycin and Amoxicillin regime in the eradication of Helicobacter pylori in Turkey, 1996-2003: Meta analysis. GUT 2004; 53 (suppl VI)A123.
75. Katičić M,Ticak M,Prskao M,Presecki V,Kalenic S,Dominis M Eradication of H.pylori infection with tree one-week therapy regimens. IV ICMASK, Barselona,Spain 1998.
76. Kimura S., Tanaka M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in hemoragic erosive gastroduodenitis causing upper gastrointestinal bleeding. GUT 2004 53 (suppl VI) A201.
77. Labenz J,Tillenburg B,Peitz U,Borrsch G.Long-term consequences of Helicobacter pylori eradication: Clinical aspects. Scand J Gastroenterol 1996;31(suppl 215):111-5.
78. Mijalković N. Klinički značaj povezanosti Helicobacter pylori infekcije i ulkusne bolesti želuca. Magistarski rad. Univerzitet u Beogradu,Medicinski fakultet,Beograd, 1999.
79. Otasević M.Helicobacter pylori i oboljenja želuca.Niš: Izdavačka jedinica Univerziteta u Nišu,1996.
80. Seelis RE.Dohmen W.Short-term(6 days) neradication of Helicobacter pylori infection in the practice of a health insurance physician.Dtsch Med Wochenshr 1998;123:103-8.
81. Sokić A Gastrin i somatostatin u Helicobacter pylori infekciji-klinička,imunohistohemijska i elektronskomikroskopska studija. Magistarski rad.Univerzitet u Beogradu,Medicinski fakultet,Beograd, 2000.
82. Vcev A,Stimac D,Ivandić A,Vceva A,Takač B,Pezerović D.Pantoprazole,amoxycillin and either azithromycin or clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer.Aliment Pharmacol Ther 2000;14:69-72.

83. Correa P, Tahara E. Stomach. In: Henson D, Albores-Saavedra J, editors. Pathology of incipient neoplasia. New York: Oxford University Press; 2001. p. 147-58.

84. Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, et al. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. Gut 1996;38:177-81.

85. Forman D. Helicobacter pylori and gastric cancer. Scand J Gastroenterol Suppl 1996;215:48-51.

86. Stemmermann GN, Fenoglio-Preiser CM: Gastric carcinoma distal to the cardia: a review of the epidemiological pathology of the precursors to a preventable disease. Pathology 2002;34:494.

87. Zagari R.M., Casanova S., Martuzzi C., et al. Helicobacter pylori infection and chronic corpus gastritis related in gastro-esofageal reflux disease. GUT 2004; 53 (suppl VI) A296.

88. Zullo A., Scaccianoce G., Hassan C., Panarese A., et al. Helicobacter pylori eradication with 7-day triple therapy, 10-day regimen, and sequential therapy. GUT 2004; 53 (supp VI) A120.

89. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D: Gastric cancer: new genetic developments. J Surg Oncol 2005;90:114.

90. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al: E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998;392:402.

91. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al: Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori. Gastroenterology 2000;118:22.

92. Lin J, Beer DG. Molecular biology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:476-86.

93. Aarnio M, Salovaaro R, Aaltonen LA, et al: Features in gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer 1997;89:1021.

94. Park YJ, Shin K-H, Park J-G: Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. Clinical Cancer Res 2000;6:2994.

95. Utsonomiya Y, Maki T, Iwanuma T, et al: Gastric lesions in familial polyposis coli. Cancer 1974;34:745.

96. Carneiro F, Oliviera C, Suriano G, et al: Pathology and molecular testing in familial gastric cancer. Update in Pathology, 2005. 20th European Congress of Pathology, 2005, Paris, France, pp.148-150.

97. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al: Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 families and review of genetic screening data. J Med Genet 2004;41:508.

98. Newman EK, Mulholland MW: Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. J Am Coll Surg 2006;202:612.

99. Milne A, Carvalho R, Polak M, et al: Pathology of gastric cancer in young patients. Update in Pathology, 2005. 20th European Congress of Pathology, 2005, Paris, France, pp.147-148.

100. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al: Genetic, epigenetic and clinicopathologic features of gastric carcinomas and the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. Cancer 2006;106:1467.

101. Wang L-H, Choi Y-L, Hua X-Y, et al: Increased expression of sonic hedgehog and alteration methylation of its promoter region in gastric cancer and its related lesions. Mod Pathol 2006;19:675.

102. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associatedwith increased risk of gastric carcinoma. Gastroenterology 2001;121:823-9.

103. El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. Cancer 2002;94(5):1428-36.

104. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol 2005;36?228-233.

105. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Nonendoscopicdiagnosis of atrophic gastritis with a blood test.Correlation between gastric histology and serum levels ofgastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur JGastroenterol Hepatol 2003;15:885-91.

106. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer 1994;74:556-64.

107. Jass JR,Walsh MD. Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. J Cell Mol Med 2001;5:327-51.

108. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. Br J Cancer 1984;49:521-30.

109. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, et al.Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol 2001;54:679-83.
110. YeW, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. Gut 2003;52:938-41.

111. Bulow S, Lauritsen KB, Johansen A, et al. Gastroduodenal polyps in familial polyposis coli. Dis Colon Rectum 1985;28:90-3.
112. Hofgartner WT, Thorp M, RamusMW, et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. AmJ Gastroenterol 1999;94:2275-81.

113. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldan E, et al. Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffusetype gastric carcinoma. Am J Surg Pathol 1988;12:96-114.

114. Lynch HT, GradyW, Suriano G, et al. Gastric cancer: new genetic developments. J Surg Oncol 2005;90:114-33
115. Misdraji J, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. Semin Diagn Pathol 2002;19: 20-30
116. Rugge M, Nitti D, Farinati F, et al. Noninvasive neoplasia of the stomach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:1191-6.

117. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. Gut 2003;52:1111-6.

118. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. Endoscopy 2004;36:390-6.
119. Nogueira AM, Carneiro F, Seruca R, et al. Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach. Cancer 1999;86:1649-56.

120. Kang GH, Lee S, Kim JS, et al. Profile of aberrant CpG island methylation along the multistep pathway of gastric carcinogenesis. Lab Invest 2003;83:63541.
121. Peruzzi B, Bottaro DP: Targeting the c-met signaling pathway in cancer. Clin Cancer Res 2006;12:3657.

122. Gao P, Zhou GY, Liu Y, et al: Alteration in cyclin D1 in gastric carcinoma and its clinicopathologic significance. World J Gastroenterol 2004;10:2933.

123. Jottner S, Weissmann C, Jones T, et al: Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006:24:228.

124. Lagorce C, Paraf F, Vidaud D, et al: Cyclooxygenase- 2 is expressed frequently and early in Barrett's oesophagus and associated adenocarcinoma. Histopathology 2003;42:457.

125. Okano H, Shinohara H, Miyamoto A, et al: Concomitant overexpression of cycloexygenase-2 in Her-2- positive and Smad-reduced human gastric carcinoma is associated with poor outcome. Clin Cancer Res 2004;10:6938.

126. Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K, et al: A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. Cancer 1990;65:2086.

127. van Lier MGF, Bomhof FJ, Leenderste, et al: Cytokeratin phenotyping does not help in distinguishing oesophageal adenocarcinoma from cancer of the gastric cardia. J Clin Pathol 2005;58:722.

128. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, et al: Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Am J Pathol 1991;139:10.

129. Chiaravalli AM, Feltri M, Bertolini V, et al: Intratumor T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterized for microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection. Virch Arch 2006;488;344.

130. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al.: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer 1994, 73:2680-2686.

131. Cuschieri A, Talbot IC, Weeden S: Influence of pathological tumour variables on long-term survival with resectable gastric cancer. Br J Cancer 2002;86:674.

132. Blazeby JM, Wilson L, Metcalfe C, Nicklin J, English R, Donovan JL: Analysis of clinical decision-making in multi-disciplinary cancer teams. Ann Oncol 2005.

133. McBroom HM, Ramsay AD: The clinicopathological meeting. A means of auditing diagnostic performance. Am J Surg Pathol 1993, 17:75-80.

134. Shiu MH, Perrotti M, Brennan MF. Adenocarcinoma of the stomach: A multivariate analysis of clinical pathologic and treatment factors. Hepato-gastroenterol. 1989; 36: 7-12.

135. Okada M, Kojima S, Murakami M, et al: Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. J Natl Cancer Inst 1983;71:275.

136. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al: Relevant prognostic factors of gastric cancer: ten-year results of the German Cancer Study. Ann Surg 1998;228:449.

137. Karube T, Ochiai T, Shimada H, et al: Detection ofsentinel lymph node micrometastases in gastric cancerbased on immunohistochemical analysis. J Surg Oncol2004;87:32.

138. Gipponi M, Solari N, Di Somma FC, et al: New fields of application of the sentinel node biopsy in pathologic staging of solid neoplasms: a review of the literature and surgical prospectives. J Surg Oncol 2004; 85:171

139. Noguchi Y: Blood vessel invasion in gastric carcinoma. Surgery 1990;107:140.

140. Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, et al: Growth patterns and prognosis in early gastric cancer. Cancer 1983;51:320.

141. Ichikura T, Ogawa T, Kawabata T, Chochi K, Sugasawa H, Mochizuki H: Is adenocarcinoma of the gastric cardia a distinct entity independent of subcardial carcinoma? World J Surg 2003, 27(3):334-338.

142. Nishikura Y, Watanabe H: Gastric microcarcinoma: its histopathological characteristics. In: Siewert JH, Roder JD (eds). Progress in Cancer Research. Bologna, Italy:

143. Forman D,Sitas F,Newell DG,et all.Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortalitz in rural China.int J cancer 1990;46:608-11.

144. Sagdati S.,Dijagnostički i terapijski modaliteti Helicobacter pylori infekcije i udruženih bolesti želuca i duodenuma.Magistarski rad.Univerzitet u Prištini.Medicinski fakultet,Kosovska Mitrovica,2010.

145. Aird I,Bentall HH,Roberts JA.A relationship between cancer of stomachand the ABO bleed groups.BMJ 1953;1:799-801.