

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet u Beogradu¹
Zavod za zaštitu zdravlja, Pančevo²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.33-006.6-036.22

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE RAKA ŽELUCA

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GASTRIC CANCER

Sandra ŠIPETIĆ¹, Slađana TOMIĆ-KUNDAKOVIĆ², Hristina VLAJINAC¹, Nataša
MAKSIMOVIĆ¹, Anita KNEŽEVIĆ¹ i Darija KISIĆ¹

Sažetak - Rak želuca je po učestalosti treći vodeći malignom u svetu, odmah iza raka pluća i dojke. Promene u načinu ishrane, u smislu većeg konzumiranja svežeg voća i povrća, kao i zamrznute hrane umesto konzervirane, doprinele su padu obolevanja od raka želuca. Najvažniji faktori rizika za ovo oboljenje su pored neadekvatne ishrane, infekcija *Helicobacter pylori*, konzumiranje alkohola, pušenje, gastritis, ulkus želuca, gastrektomija, polipoza želuca, pozitivna porodična anamneza za rak želuca, perniciozna anemija i krvna grupa A. Ishrana bogata voćem i povrćem, sa malo soli, kod nepušača može prevenirati 2/3 do 3/4 rada želuca. Lečenje *H. pylori* infekcije, takođe, redukuje broj obolelih od ovog malignoma.

Cljučne reči: Neoplazme želuca + epidemiologija; Faktori rizika; Incidenca; *Helicobacter pylori*; Navike u ishrani

Rak želuca se u svetu po učestalosti nalazi na trećem mestu odmah iza raka pluća i raka dojke [1-3]. Procenjuje se da je 2000. godine u svetu od raka želuca obolelo oko 876.000 ljudi odnosno da je rak želuca sa 9% učestvovao u ukupnom opterećenju društva malignomima [3].

Postoje velike varijacije u stopama incidencije i mortaliteta između zemalja sveta [4]. Najviše stope umiranja, i to preko 40 na 100.000 stanovnika godišnje, imaju Kinezi, Japanci, Koreanci i stanovnici Istočne Evrope, a najniže, manje od 1 na 100.000 stanovnika godišnje, Amerikanci, Indijanci i Zimbabveanci [1]. U Evropi, zemlje sa najnižim stopama mortaliteta za rak želuca su Švajcarska, Francuska, Grčka, Švedska i Danska, a sa najvišim Čehoslovačka, Bugarska, Rumunija, Mađarska, Portugalija i Poljska [5].

U 2000. godini rak želuca je u Srbiji bez Kosova i Metohije bio je odgovoran za 16 487 izgubljenih godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (odnosno DALY-ja), a u Beogradu za 3 370 DALY-ja [6]. U ovim sredinama opterećenje rakom želuca je bilo veće za muškarce (10 802 odnosno 2346 DALY-ja) nego za žene (5 685 odnosno 1 024 DALY-ja). I u drugim sredinama muškarci dva do tri puta češće obolevaju i umiru od raka želuca u odnosu na žene [2-4,7].

Incidencija raka želuca pokazuje dramatično opadanje u većini zemalja u svetu tokom poslednjih 60 godina [2,3]. Tako je u periodu od 1960. do 1985. godine došlo do opadanja obolevanja od raka želuca, i to za više od 30%, u SAD-u (Havaji), Kanadi, Poljskoj, Kolumbiji, Velikoj Britaniji, Australiji, Japanu, Indiji i Kini. Međutim, u zemljama Afrike, Latinske Amerike i Azije beleži se i dalje porast obolevanja od raka želuca [8,9]. U Srbiji bez pokrajina u periodu 1969-1990. godine [10], kao i Vojvodini u periodu 1982-1991. godine [7], došlo je do opadanja umiranja od raka želuca kod oba pola. U mnogim studijama ističe se da je promena u načinu ishrane, u smislu većeg konzumiranja svežeg

voća i povrća, kao i zamrznute hrane umesto konzervirane, doprinela padu obolevanja od raka želuca [2,11]. Međutim, nekoliko studija ukazuje na suprotnu tendenciju obolevanja od raka kardije želuca [12].

Za razliku od većine malignih neoplazmi, rak želuca se retko javlja kod osoba mlađih od 30 godina, nakon čega eksponencijalno raste sa uzrastom [2,3]. Ovo oboljenje se najčešće javlja kod osoba starih pedeset i više godina [4,7].

Incidencija raka želuca varira sa stepenom socio-ekonomskog stanja neke zemlje tako da je najveća stopa incidencije zabeležena u zemljama sa najnižim socio-ekonomskim stanjem, i obrnuto [2].

U studiji Parenta i saradnika [13] uočeno je da veći rizik za rak želuca imaju osobe sledećih zanimanja: kopači peska, šumari, električari, radnici u industriji hrane i vozači transportera, a u studiji Panga i saradnika [14] osobe koje se bave niklovanjem. U našoj anamnestičkoj studiji izvedenoj u Srbiji bez pokrajina nije uočena veza između vrste zanimanja i raka želuca [15].

Neki autori smatraju da je infekcija želuca bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) glavni uzrok ovog malignoma [16]. Drugi autori navode da ova veza i nije toliko jaka [17,18], jer sama infekcija nije dovoljna da uzrokuje rak želuca. Pisani i saradnici ističu da je prevalencija ove infekcije visoka u opštoj populaciji, ali da je ona prisutna kod svega 50-60% osoba sa rakom želuca [19]. Međutim, većina ljudi sa ovom infekcijom nikada neće dobiti rak želuca [20].

Smatra se da osobe sa *H. pylori* infekcijom imaju veći rizik za rak želuca jer u zapaljenski izmenjenom epitelu lakše dolazi do maligne transformacije ćelija [21]. Kod oko 40-45% osoba sa *H. pylori* infekcijom može se razviti atrofični gastritis koji može uzrokovati nastajanje intestinalne metaplazije ili displazije [22]. Osobe inficirane *H. pylori*, ali sa Cag A antitelima, imaju 5,8 puta veći rizik za rak želuca, i to kako za intestinalni tako i za difuzni tip,

nego osobe bez infekcije [23]. Ova infekcija je značajno češća kod osoba sa distalnim rakom želuca nego sa rakom kardije želuca [24]. I pored toga što nema jedinstvenog stava među istraživačima o ulozi *H. pylori* smatra se da lečenje infekcije izazvane ovim uzročnikom, a u budućnosti primena odgovarajuće vakcine, mogu da imaju veliki značaj u prevenciji raka želuca [1].

U većini publikovanih studija rizik od raka želuca smanjuje se sa većim konzumiranjem kako ukupnog povrća [25,26] tako i voća [25,27]. Manji rizik od raka želuca imaju one osobe koje više konzumiraju sirovo povrće [18,28,29] i voće [18,25,30]. Smatra se da ishrana bogata voćem i povrćem, sa malo soli, kod nepušača može prevenirati 2/3 do 3/4 raka želuca [1,31].

Od svih vrsta voća posebno se ukazuje na proktivnu ulogu citrusnog voća [25,26]. Terpenoidi (i to limonin) su glavna komponenta citrusnog voća koja sprečava nastajanje hemijski indukovanih tumora kod miševa [32]. Ističe se i značaj pojedinih vrsta povrća, kao što su zeleno-žuto povrće, paradajz, šargarepa, luk i kupus [25, 33-36]. Voće i povrće, bilo zajedno ili odvojeno, smanjuju rizik od raka želuca jer sadrže vitamine [37], dijetetska vlakna [37] i bioaktivna jedinjenja kao što su flavonoidi [38], biljni steroli [39], koji se smatraju važnim u sprečavanju procesa kancerogeneze. U našoj studiji oboleli od raka želuca su, u odnosu na kontrolu, značajno ređe, skoro nikad, konzumirali povrće (šargarepu, paradajz, karfiol i papriku), alijum jedinjenja (beli i crni luk) i sve vrste voća, osim koštunjavog voća [15].

Beli luk, kao i drugo povrće alijum vrste (crni luk, praziluk itd.) sadrži alijum jedinjenja. Smatra se da ova jedinjenja imaju antikancerogeno dejstvo aktiviranjem detoksifikacionog enzima [40]. Alijum jedinjenja deluju i antibakterijski tako da sprečavaju rast bakterije *H. pylori* [41]. Dokazano je da ekstrakti belog luka ubijaju *H. pylori in vitro* u koncentraciji koja odgovara *in vivo* konzumiranju samo 1-2 čena belog luka dnevno [41]. Na ovaj način se inhibira i konverzija nitrata u nitrite u želucu, i redukuje stvaranje N-nitrozo jedinjenja.

Biljni steroli iz povrća utiču na apsorpciju i metabolizam holesterola, a i na metabolizam steroidnih hormona. Većim unošenjem ukupnih fitosterola smanjuje se rizik za rak želuca [32].

Brojne studije su pokazale da se rizik od raka želuca smanjuje sa većim konzumiranjem vitamina C [37,42], vitamina E [43] i selen [44]. Kod ljudi umrlih od raka želuca vrednosti vitamina C su bile za 20% niže u poređenju sa zdravim osobama [45]. Vitamin C je antioksidans koji inhibiše intragastrično stvaranje N-nitrozo jedinjenja.

U velikom broju anamnestičkih studija [37], mada ne svim [46], rizik od raka želuca se smanjuje sa većim konzumiranjem beta karotina. U nekoliko prospektivnih kohortnih studija došlo je do pojave raka želuca samo kod osoba koje su imale niže vrednosti beta karotina u serumu [45]. Međutim, u

eksperimentalnim studijama broj obolelih od raka želuca u grupi ispitanika koji su dobijali beta karotin nije bio manji u odnosu na kontrolnu grupu koja je dobijala placebo [47]. U najvećem broju radova nije dobijena inverzna veza između unosa retinola i raka želuca [45].

U većini anamnestičkih studija [36], mada ne svim [48], rizik od raka želuca raste sa većim unosom soli (RR od 2,1 do 5). Ishrana bogata solju indukuje kancerogenezu želuca kod pacova [49]. U prilog značaju soli u nastanku raka želuca ide i podatak da je u Africi, u kojoj se hranom unosi mala količina soli, učestalost raka želuca mala i pored toga što je infekcija *H. pylori* česta [50]. Pretpostavlja se da bakterijska infekcija pojačava proces kancerogeneze posle oštećenja sluznice želuca solju [51]. Eksperimenti izvedeni na pacovima pokazuju da je efekat soli na proces gastrične kancerogeneze mnogo veći ukoliko su pacovi istovremeno imali, ne samo visoko proteinsku, nego i nisko proteinsku ishranu [52]. U našoj studiji oboleli od raka želuca su značajno češće dosoljavali hranu u poređenju sa kontrolnom grupom [15].

Nema dokaza o vezi raka želuca i potrošnje mesa, mada je u nekoliko studija nađena pozitivna veza između raka želuca i konzumiranja svežeg mesa [25,53]. Veći rizik za rak želuca imaju osobe koje češće konzumiraju šunku, slaninu i kobasice [53], konzervirano [54] i dimljeno meso [55]. U našoj studiji oboleli od raka želuca su značajno češće konzumirali mesne prerađevine i dimljeno meso, kao i meso sa roštilja, a osobe kontrolne grupe ribu [15]. Sve ove namirnice, izuzev ribe, sadrže N-nitrozo jedinjenja. Eksperimenti na životinjama su pokazali da ova jedinjenja uzrokuju kancer kod životinja [56].

U novijim studijama posebno se ističe da je rizik od raka želuca utoliko manji što je duža upotreba friza u domaćinstvu [36,57], odnosno što je veća upotreba zamrznute a ne konzervirane i dimljene hrane. U Engleskoj rizik od raka želuca je počeo da opada tek posle 29 [57], a u Italiji posle 40 godina od upotrebe friza [58]. U našoj studiji oboleli od raka želuca su ređe čuvali namirnice u frižideru ili frizu u poređenju sa kontrolnom grupom [15].

U većini anamnestičkih studija [48], mada ne svim [59], rizik od raka želuca raste sa većim unosom ugljenih hidrata i posle izvršene kontrole na ukupan kalorijski unos. Danas se smatra da ukupan unos ugljenih hidrata ima manji značaj u etiologiji raka želuca u odnosu na unos pojedinih vrsta ugljenih hidrata (skrob, šećer i dijetetska vlakna) [40]. Pretpostavlja se da konzumiranje koncentrovanih ugljenih hidrata dovodi do nedovoljnog unosa vitamina A, C i E koji, kao antioksidanti, imaju važnu ulogu u sprečavanju nastanka raka želuca [37]. U našoj studiji [15], kao i u drugim studijama [17], rizik od raka želuca raste sa češćim konzumiranjem rafiniranog šećera.

Upotreba crnog hleba ili hleba napravljenog od celog zrna smanjuje rizik od raka želuca [26,27,46].

Ove namirnice su bogate dijetetskim vlaknima, a ona imaju važnu ulogu u prevenciji raka želuca [40]. Međutim, u studiji Van de Branda nije dobijena pozitivna veza između raka želuca i unosa dijetetskih vlakana [59]. U našoj studiji, oboleli od raka želuca su značajno češće konzumirali polubeli hleb u odnosu na kontrolnu grupu [15].

U studiji Jia i saradnika rizik od raka želuca se smanjuje sa konzumiranjem biljnih ulja [30]. Posebno se ukazuje na protektivnu ulogu maslinovog ulja [36,41], jer sadrži antioksidanse. U našoj studiji nije bilo značajne razlike između obolelih i kontrola u odnosu na upotrebu masti i ulja [15].

Rezultati istraživanja su nekozistentni kada je u pitanju unos kako ukupnih, tako i biljnih ili životinjskih proteina [53,59]. Međutim, konzumiranje sireva i drugih mlečnih proizvoda smanjuje rizik od raka želuca [26,46], mada je u nekim studijama dobijena i suprotna veza [54]. Posebno se u ovim radovima ističe protektivna uloga kalcijuma [60]. Pretpostavlja se da se sa većim konzumiranjem kalcijuma može sprečiti oštećenje želudačne sluzokože solju. U našoj studiji oboleli od raka želuca su statistički značajno češće konzumirali punomasno mleko, a obrano mleko, stare sireve, krem sir, kačkavalj, puter i margarin su značajno češće koristile kontrole [15].

Brojne studije ukazuju da pušenje predstavlja faktor rizika za rak želuca [53]. Meta analizom, kojom su obuhvaćeni podaci 40 anamnestičkih studija, je konstatovano da pušači imaju 1,5 do 1,6 puta veći rizik za rak želuca nego nepušači [61]. Veći rizik za rak želuca imali su muškarci pušači (1,6) nego žene pušači (1,1) [61]. U anamnestičkoj studiji izvedenoj u Švedskoj [62] sadašnji pušači su imali veći rizik za sve tri vrste raka želuca (adenokarcinom kardije želuca, interstinalni adenokarcinom distalnog dela želuca i difuzni adenokarcinom distalnog dela želuca) nego nepušači. Rizik je bio nešto povećan i kod ranijih pušača [62]. U našoj studiji oboleli od raka želuca su statistički značajno češće pušili (54,2%) nego kontrole (36,6%) [15]. Najnoviji radovi pokazuju da pušači sa *H. pylori* infekcijom (CagA pozitivne osobe) imaju 7 puta veći rizik za rak želuca u odnosu na nepušače bez infekcije, a nepušači sa infekcijom 2,6 puta veći rizik nego nepušači bez infekcije [63].

U najvećem broju studija nije dobijena veza između raka želuca i konzumiranja alkohola [64]. Neki autori ukazuju na pozitivnu vezu između alkohola i raka želuca [56], dok drugi ističu da alkohol smanjuje rizik od ovog oboljenja [65]. Anamnestičke studije novijeg datuma posebno ukazuju na pozitivnu vezu između alkohola i raka kardije želuca [66], ali izgleda da nema veze između alkohola i određenih vrsta raka želuca (adenokarcinoma kardije, difuznog i interstinalnog tipa adenokarcinoma distalnog dela želuca) [62]. U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike između obolelih od raka želuca i kontrola u odnosu na konzumiranje ukupnog alkohola, mada su oboleli statistički značajno

više konzumirali pojedine vrste alkoholnih pića kao što su žestoka pića (57,2%) i pivo (41,2%), dok su kontrole značajno češće konzumirale vino [15].

U većini radova, kao i u našoj studiji [15] nije dobijena značajna veza između raka želuca i konzumiranja kafe [26]. Neke studije, mada ne i naša [15], pokazuju da se rizik od raka želuca smanjuje sa većim konzumiranjem i zelenog [67] i crnog čaja [26]. Polifenoli, posebno iz zelenog čaja, su snažni antioksidansi i inhibišu tumorogenezu [67].

Atrofični gastritis povećava rizik za rak želuca i to za oko 2,2 puta, ali modifikacijom ishrane (manje porcije, manji unos soli, konzumiranje lakše svarljive hrane) može se sprečiti progresija atrofičnog gastritisa u kancer [68]. Jedinjenja sa antioksidativnim kapacitetom mogu sprečiti progresiju atrofičnog gastritisa u karcinom. Veći rizik za rak želuca imaju osobe sa ulkusom želuca nego osobe sa ulkusom duodenuma. Ulkus želuca i rak želuca imaju zajedničke etiološke faktore. Najčešći uzrok oba je atrofični gastritis izazvan *H. pylori*. Nasuprot ovome, pretpostavlja se da postoje faktori udruženi sa ulkusom duodenuma koji štite od nastajanja raka želuca [69].

Rak želuca se mnogo češće javlja kod osoba kod kojih je jedan deo želuca odstranjen, jer je u preostalom delu prisutan mnogo veći broj bakterija koje proizvode nitrite [70]. Rizik za rak želuca se povećava tek posle 15-20 godina od operacije i mnogo je veći za osobe sa Billroth II operacijom.

Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom za rak želuca i to u okviru prvog kolena imaju 3,5 puta veći rizik da dobiju rak želuca nego kontrole [71]. Smatra se da je to rezultat mutacija E-cadherin gena koji je otkriven u porodicama sa povećanim rizikom za rak želuca [18].

Prevalencija *H. pylori* infekcije je mnogo veća među osobama sa pozitivnom nego među osobama sa negativnom porodičnom anamnezom za rak želuca [72]. Ovo ukazuje da familijarna agregacija raka želuca može biti bar delom objašnjena familijarnom agregacijom infekcije *H. pylori* [73].

Perniciozna anemija je autoimuno oboljenje koje nastaje kao rezultat defekta gastrične mukoze koji vodi nedostatku unutrašnjeg faktora koji utiče na apsorpciju vitamina B₁₂. U kohortnoj studiji Hsinga i saradnika veći rizik za rak želuca su imale osobe sa pernicioznom anemijom i to posebno u toku prve godine od dijagnostikovanja ovog oboljenja [74]. U anamnestičko-kohortnoj studiji Karisona i saradnika perniciozna anemija se navodi kao jedini faktor rizika za rak želuca [73]. Rezultati naše studije, takođe, pokazuju da se rak želuca značajno češće javlja kod osoba sa čišćim želuca, hroničnim gastritisom, polipozom želuca, pernicioznom anemijom, kao i parcijalnom gastrektomijom [15].

Iz nepoznatih razloga ljudi sa krvnom grupom A imaju veći rizik za rak želuca. Takođe, osobe sa prekanceroznim lezijama želuca, displazijom i intestinalnom metaplazijom, imaju češće krvnu grupu A, kao i pozitivnu porodičnu anamnezu [75].

U okviru daljih epidemioloških istraživanja raka želuca bilo bi neophodno ispitivanje faktora rizika u odnosu na histološke i tografske vrste malignoma želuca.

Zaključak

Rak želuca je po učestalosti treći vodeći malignom u svetu, odmah iza raka pluća i raka dojke.

Promene u načinu ishrane, u smislu većeg konzumiranja svežeg voća i povrća, kao i zamrznute hrane umesto konzervirane, doprinele su padu obolevanja od raka želuca. Ishrana bogata voćem i povrćem, sa malo soli, kod nepušača može prevenirati 2/3 do 3/4 kancera želuca. U prevenciji raka želuca u mnogome doprinosi i lečenje *H. pylori* infekcije, a u budućnosti posebno može pomoći imunizacija protiv ovog prouzrokovaca.

Literatura

1. Lam SK. 9th Seah Cheng Siang memorial lecture: gastric cancer-where are we now? *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:881-9.
2. Boffetta P, Brennan P, Saracci R. Neoplasms. In: Derels R, et al. *Oxford textbook of public health: the practice of public health*. New York: Oxford University Press; 2002:1155-93.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC cancer base No. 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2001.
4. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. *Cancer incidence in five continents*. IARC. Lyon: 1992.
5. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1992;28A:1509-81.
6. Vlainac H, Janković S, Šipetić S. Cancers. In: Atanasković-Marković Z, et al. *The burden of disease and injury in Serbia*. Belgrade: Ministry of health of the Republic of Serbia; 2003:94-102.
7. Mikov MM, Burani B, Zdravković S. Epidemiological characteristics of gastric cancer in Vojvodina. *Eur J Epidemiol* 1997;13:523-5.
8. World Health Organization. *The World health report*. Geneva: WHO; 1997.
9. Nacional Academy of Sciences. *Diet and health*. Washington: Nacional Academy Press; 1989.
10. Šipetić BS. Procena uticaja ishrane na smrtnost od malignih tumora odabranih lokalizacija (magistarski rad). Beograd: Medicinski fakultet; 1994.
11. Munoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997;39(4):318-30.
12. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, Van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):645-54.
13. Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology* 1998;9(1):48-55.
14. Pang D, Burges DC, Sorahan T. Mortality study of nickel platters with special reference to cancers of the stomach and lung, 1945-93. *Occup Environ Med* 1996;53(10):714-7.
15. Tomić-Kundaković S. Procena faktora rizika u pojavi karcinoma želuca (magistarski rad). Beograd: Medicinski fakultet; 2002.
16. International Agency for Research on Cancer. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: *IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans*. Lyon: IARC; 1994:61:177-240.
17. Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: systematic review of the epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:851-6.
18. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl 12):84-9.
19. Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:387-400.
20. Kikuchi S. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5:6-15.
21. Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol* 2001;2(2):88-94.
22. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 1):3-11.
23. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
24. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995;109:885-8.
25. Ward MH, Lopez-Carrillo L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999;149(10):925-32.
26. Hansson LE, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, et al. Diet and risk of gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993;57:638-44.
27. Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Ransanen L, Fidanza F, Menotti A, Nissinen A, et al. Consumption of plant food and stomach cancer mortality in the seven countries study. Is grain consumption a risk factor? Seven Countries Study Research Group. *Nutr Cancer* 1999;34(1):49-55.
28. Gao CM, Takezaki T, Dung JH, Li MS, Tajima K. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(6):614-21.
29. Takezaki T, Gao CM, Ding JH, Liu JK, Li MS, Tajima K. Comparative study of lifestyles of residents in high and low risk areas for gastric cancer in Jiangsu Province, China; with special reference to allium vegetables. *J Epidemiol* 1999;9(5):297-305.
30. Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Zheng W, Shu XO, et al. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1998;76:659-64.

31. Hirohata T, Kono S. Diet/nutrition and stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 1997;10 (Suppl):34-6.
32. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables, biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993;72 (Suppl 1):116-35.
33. La Vecchia C, Munoz SE, Braga C, Fernandes E, Decarli A. Diet diversity and gastric cancer. *Int J Cancer* 1997;72: 255-7.
34. De Stefani E, Boffetta P, Mendilaharsu M, Carzoglio J, Dencio-Pellegrini H. Dietary nitrosoamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1998;30:158-62.
35. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):11047-52.
36. Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995;24:33-41.
37. Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer: review. *Anticancer Res* 1988;8:739-48.
38. Garcia-Closas R, Gonzalez CA, Aquado A, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control* 1999;10:71-5.
39. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Dencio-Pellegrini H, Carzoglio JC, et al. Plant sterols and risk stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;37: 140-4.
40. World Cancer Research Fund in Association with the American Institute for Cancers Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, 1997.
41. Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, Swanzy SR, Potter JD. *Helicobacter pylori*-in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 1997;27(2):118-21.
42. Schorah CJ. Ascorbic acid metabolism and cancer in the human stomach. *Acta Gastroenterol Belg* 1997;60(3):217-9.
43. Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer: review. *Anticancer Res* 1988;8:739-48.
44. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, Van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, et al. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *JNCI* 1993;85:224-9.
45. Stahelin HB, Gey KF, Eicholzer M, Lundin E, Bernasconi F, Thurneysen J, et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel study. *Am J Epidemiol* 1991;133:766-75.
46. Boeing H, Frentzel-Beyme R, Berger M, Berndt V, Gores W, Korner M, et al. Case-control study on stomach cancer in Germany. *Int J Cancer* 1992;47:858-64.
47. The Alpha-Tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
48. Risch HA, Jain M, Choi NW, Fodor JG, Pfeiffer CJ, Howe GR, et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol* 1985;122:947-59.
49. Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, Kurokawa Y, Tatematsu M, Hayashi Y. Effect of high salt diet on rat gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res* 1983;74:28-34.
50. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992;33:429-31.
51. Josses JV, Hill MJ, Elliott P, Stamier R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European cancer prevention (ECP) and the INTERSALT cooperative research group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494-504.
52. Lishi H, Tatsuta M, Baba M, Hitasawa R, Sakai N, Yano H, et al. Low-protein diet promotes sodium chloride-enhanced gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Cancer Lett* 1999;141:117-22.
53. Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990;50:627-31.
54. Tuyns AJ, Kaaks R, Haelterman M, Riboli E. Diet and gastric cancer: a case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 1992;51:1-6.
55. Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin Y, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *JNCI* 1985;75:645-54.
56. O'Neill IK, Chen J, Bartsch H. Relevance to human cancer of N-nitroso compounds, tobacco smoke and mycotoxins. Vol.105. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1991.
57. Coggon D, Barker DP, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *JNCI* 1989;81:1178-82.
58. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136-7.
59. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: association with nutrients. *Int J Cancer* 1990;45:896-901.
60. Yang CY, Cheng MF, Tsal SS, Hsieh YL. Calcium, magnesium, and nitrate in drinking water and gastric cancer mortality. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:124-30.
61. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;72(4):565-73.
62. Ye W, Ekstrom AM, Hansson LE, Bergstrom R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer* 1999;83:223-9.
63. Brenner H, Amdt V, Bode G, Stegmaler C, Ziegler H, Stumer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2002;98:446-9.
64. Hu J, Zhang S, Jia E, Wang QQ, Liu SD, Liu YY, et al. Diet and cancer of the stomach: A case-control study in China. *Int J Cancer* 1988;41:331-5.
65. Kato I, Tominaga S, Matsumoto K. A prospective study of stomach cancer among a rural Japanese population: a 6-year survey. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:568-75.
66. Wu-Wiliams AH, Yu MC, Mack TM. Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res* 1990;50:2569-76.
67. Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:25-54.
68. Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, et al. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer-data from a cohort study in Japan. *Int J Cancer* 1996;66(3):309-14.

69. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335(4):242-9.
70. Schlag P, Bockler R, Ulrich H, Peter M, Merkle P, Hearfarth C. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach? *Lancet* 1980;1(8171):727-9.
71. Lissowska J, Groves FD, Sobin LH, Fraumeni JF, Nasierowska-Guttmejer A, Radziszewski J, et al. Family history and risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer Prev* 1990;8(3):223-7.
72. Brenner H, Bode G, Boeing H. Helicobacter pylori infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000;118(1):31-5.
73. Karison BM, Ekblom A, Wacholder S, McLaughlin JK, Hsing AW. Cancer of the upper gastrointestinal tract among patients with pernicious anemia: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:847-51.
74. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 1993;71:745-50.
75. You WC, Ma JL, Liu W, Gail MH, Chang YS, Zhang L, et al. Blood type and family cancer history in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):405-7.

Summary

Introduction

Gastric cancer was the third most common cancer worldwide in 2000, accounting for approximately 876 000 new cases or 9% of the global cancer burden.

Epidemiological characteristics

As a result of changes in diet, the incidence of gastric cancer has decreased in most countries. Nowadays, consumption of fresh vegetables and fruits is increasing in regard to canned food.

In addition to unhealthy diet, the main risk factors for gastric cancer are *H. pylori* infection, alcohol consumption, smoking, gastritis, stomach ulcer, gastrectomy, stomach polyposis, positive family history for gastric cancer, pernicious anemia and blood type A. Diet rich in vegetables and fruits, and reduced salt intake can prevent 65-75% of gastric cancer cases among nonsmokers. Prevention of *Helicobacter pylori* infection can also reduce the incidence of this malignant disease.

Key words: Stomach Neoplasms + epidemiology; Risk Factors; Incidence; *Helicobacter Pylori*; Food Habits

Rad je primljen 4. II 2004.

Prihvaćen za štampu 20. V 2005.

BIBLID.0025-8105:(2005):LVIII:5-6:265-270.