

Συσχέτιση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και γαστρικού καρκίνου. Η εκκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου βοηθά στην πρόληψη του γαστρικού καρκίνου;

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

Ο καρκίνος του στομάχου (αδενοκαρκίνωμα) παρά την πτωτική τάση που έχει, είναι ο συχνότερος καρκίνος στην Ασία, ο τρίτος σε συχνότητα στην Ανατολική, Νότια Ευρώπη και Νότια Αμερική και ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος παγκόσμια.¹ Τα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, ακόμα και σε ανακάλυψη του καρκίνου σε πρώιμα στάδια και στις ΗΠΑ παραμένουν σε ποσοστά μικρότερα του 25%. Εξάιρεση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου με τη συστηματική ενδοσκοπική παρακολούθηση και την έγκαιρη ανακάλυψη του καρκίνου όταν ακόμα περιορίζεται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα (early cancer), η πενταετής επιβίωση υπερβαίνει το 90%.²

Ιστολογικά τα αδενοκαρκινώματα διακρίνονται σε εντερικού τύπου και διαχύτου τύπου. Τα εντερικού τύπου είναι κυρίως επεκτατικά, επικρατούν σε πληθυσμούς

Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Γ.Ν. Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ»

υψηλού κινδύνου, είναι συχνότερα στους άνδρες και στις μεγάλες ηλικίες, έχουν καλύτερη πρόγνωση και εμφανίζονται συνήθως σε έδαφος προϋπάρχουσας προκαρκινικής κατάστασης. Τα διαχύτου τύπου είναι διηθητικά, είναι συχνότερα στις γυναίκες και στις νεότερες ηλικίες, έχουν χειρότερη πρόγνωση και δεν συνδέονται με κάποια προκαρκινική κατάσταση.³

Ο καρκίνος του στομάχου μπορεί να διακριθεί ανατομικά στον καρκίνο της καρδιακής μοίρας, του ανώτερου (θόλος) και του κατώτερου στομάχου (σώμα, πυλωρικό άντρο). Η μείωση της συχνότητας οφείλεται στη μείωση του καρκίνου του κατώτερου στομάχου. Αντίθετα τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση της συχνότητας του καρκίνου της καρδιακής μοίρας και του ανώτερου στομάχου (ιδιαίτερα μεταξύ των πλουσιότερων κοινωνικών τάξεων), γεγονός που θεωρήθηκε ότι υποδηλώνει κοινή παθογένεια του καρκίνου των θέσεων αυτών και διαφορετική από τον κατώτερο στόμαχο.⁴ Το αδενοκαρκίνωμα της καρδιακής μοίρας μπορεί να προέρχεται από βλεννογόνο οισοφάγου τύπου Barrett ή από βλεννογόνο της καρδιάς του στομάχου. Ο καρκίνος που προέρχεται από οισοφάγο Barrett έχει αυξητικές τάσεις, ενώ της καρδιάς πτωτικές, ακολουθώντας την πορεία του καρκίνου του κατώτερου στομάχου. Τούτο σημαίνει ότι η αύξηση του καρκίνου της καρδιακής μοίρας του στομάχου προέρχεται, στις περισσότερες τουλάχιστον περιπτώσεις, από οισοφάγο Barrett.^{4,5} Με τα δεδομένα αυτά μια πρακτική ταξινόμηση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου είναι η διάκριση σε καρδιακού τύπου και μη-καρδιακού τύπου αδενοκαρκινώματα.

Μηχανισμοί καρκινογένεσης στομάχου

Η δημιουργία και εξέλιξη του πρώτου καρκινικού κλώνου είναι σύνθετη, πολύχρονη, πολύπλοκη, πολυπαραγοντική και με πολλά αναπάντητα ερωτήματα διαδικασία.

Αδενοκαρκίνωμα από βλεννογόνο οισοφάγου τύπου Barrett

Υπολογίζεται ότι η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου από βλεννογόνο Barrett είναι 0,5-2% ανά έτος.⁶ Η έναρξη της καρκινογένεσης γίνεται με την εμφάνιση γενετικών μεταβολών στο μεταπλαστικό επιθήλιο και συγκεκριμένα με την εμφάνιση ανευπλοειδικών και τετραπλοειδικών κυτταρικών πληθυσμών (στο 90% των περιπτώσεων), την ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων, την αδρανοποίηση ογκο-κατασταλτικών γονιδίων (p53 και p16) ή και των δύο και την απώλεια ετεροζυγωτίας στα χρωμοσώματα 5q, 13q, 18q. Με τις αλλαγές αυτές στο DNA τα κύτταρα αποκτούν την ικανότητα πολλαπλασιασμού και αύξησης του πληθυσμού τους. Κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού εμφανίζονται και άλλες γενετικές μεταβολές που οδηγούν σε αυτόνομο πολλαπλασιασμό (ιστολογικά διακρίνεται σαν δυσπλασία), ενώ η συσσώρευση και άλλων γενετικών μεταβολών σε διηθητικό καρκίνο.⁷

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου μη-καρδιακού τύπου

Στην παθογένεια εμπλέκονται περιβαλλοντογενείς παράγοντες, γενετικοί παράγοντες και ορισμένες προδιαθεσικές καταστάσεις.⁸

Περιβαλλοντογενείς παράγοντες

Σύνθετοι υδατάνθρακες, αλατισμένα, συντηρημένα σε άλμη ή καπνιστά τρόφιμα, ξηραμένα ψάρια, μαγειρευμένο λάδι, ύπαρξη νιτρικών στα τρόφιμα, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ. Με αρνητική συσχέτιση συνδέεται η χρήση ψυγείων και η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών.

Γενετικοί παράγοντες

Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος παχέος εντέρου, οικογενής πολυποδίαση παχέος εντέρου, μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA2, ομάδα αίματος A, έλλειψη ή αδρανοποίηση της E-cadherin και μεταβολές των ογκο-κατασταλτικών γονιδίων που εμπλέκονται και στην παθογένεια του καρκίνου του παχέος εντέρου (MCC, APC, DCC).

Προδιαθεσικές καταστάσεις

Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με εντερική μετάπλαση, λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*), λοίμωξη με ιό *Epstein-Barr*, κακοήθης αναιμία, έλκος στομάχου, αδενωματώδεις πολύποδες, ευμεγέθεις υπερπλαστικοί πολύποδες, υπερτροφική γαστροπάθεια και σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.

Η διαδικασία της καρκινογένεσης του εντερικού τύπου του μη-καρδιακού αδενοκαρκινώματος του στομάχου θεωρείται ότι ακολουθεί την παρακάτω πορεία:⁹

Προϋπάρχουσα χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα που προκαλείται από χρόνια *H. pylori* λοίμωξη, κακοήθη αναιμία ή λήψη ενοχοποιούμενων τροφών, η οποία μεταπίπτει σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση



Η γαστρική ατροφία συνοδεύεται από απώλεια τοιχωματικών κυττάρων και επομένως μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος (υποχλωρουδρία ή αχλωρουδρία), μείωση της βιταμίνης C του αυλού και αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης γαστρίνης του ορού, η οποία επάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου. Εδώ υπεισέρχεται και η γαστρεκτομή (Billroth II) που έχει σαν επακόλουθο υποχλωρουδρία ή αχλωρουδρία και αναγωγή χολής



Η αύξηση του pH του στομάχου επιτρέπει την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν τα νιτρικά της τροφής σε νιτροζο-ενώσεις που δυνητικά είναι καρκινο-

γόνες → Η χρόνια φλεγμονή δυνητικά οδηγεί σε βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, περαιτέρω μείωση της βιταμίνης C και αύξηση της κυτταρικής ανακύκλωσης



Η αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων που επάγεται από την υπερ-γαστραιμία ή/και την αναγωγή χολής, τα αυξημένα επίπεδα καρκινογόνων (νιτροζο-ενώσεις και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου) και η ελάττωση των προστατευτικών παραγόντων (βιταμίνης C), δημιουργούν κατάλληλο περιβάλλον για καρκινογένεση σε καταστάσεις με ειδικό υπόστρωμα ή προδιάθεση.

***H. pylori* λοίμωξη και καρκινογένεση στομάχου**

Αδενοκαρκίνωμα από βλεννογόνο οισοφάγου τύπου Barrett

Με την υπόθεση ότι το *H. pylori* μπορεί να αποικίσει το γαστρικό επιθήλιο του οισοφάγου Barrett έχει προταθεί η συμμετοχή του στην καρκινογένεση του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου. Από διάφορες όμως μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι το *H. pylori* είναι συχνότερο ή ότι έχει διαφορετική κατανομή στο επιθήλιο Barrett σε σύγκριση με τους μάρτυρες.¹⁰ Έχει όμως αποδειχθεί ότι η φλεγμονή της καρδιακής μοίρας του στομάχου (καρδίτιδα) είναι ίδια σε ασθενείς με και χωρίς γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και ότι η φλεγμονή αυτή συνδέεται σε στατιστικά σημαντικά βαθμό με την *H. pylori* λοίμωξη. Επίσης ότι η εντερική μετάπλαση της καρδιακής μοίρας του στομάχου συνδέεται επίσης στατιστικά σημαντικά με την *H. pylori* καρδίτιδα, όπως και με την εντερική μετάπλαση σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του στομάχου,¹¹ δεδομένα που τη διακρίνουν από το επιθήλιο Barrett. Και η διάκριση αυτή συμφωνεί με τα πρόσφατα δεδομένα που προαναφέρονται^{4,5} ότι η ανοδική τάση του καρκίνου της καρδιακής μοίρας του στομάχου οφείλεται στην αύξηση του αδενοκαρκινώματος που αναπτύσσεται σε επιθήλιο Barrett και όχι στην καρδιά του στομάχου.

Η εκρίζωση του *H. pylori* έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και επομένως δυνητικά με επιθήλιο Barrett. Η σύνδεση όμως αυτή είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική και εξαρτάται από τα στελέχη και την κατανομή του *H. pylori* στο στόμαχο και την προδιάθεση για την ανάπτυξη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου μη-καρδιακού τύπου

Η χρόνια γαστρίτιδα και η επακόλουθη γαστρική ατροφία → εντερική μετάπλαση → δυσπλασία, που προκαλούνται από την *H. pylori* λοίμωξη, αποτελούν πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης του στομάχου. Το 40-50% των ατόμων με την *H. pylori*

λοιμώξη εμφανίζουν την κατάσταση αυτή, η οποία είναι σπάνια σε άτομα χωρίς τη λοίμωξη και παρατηρείται συνήθως κατά την πορεία της γήρανσης. Η διαταραχή αυτή αυξάνει κατά 8 φορές (διακύμανση 5-90 σε διάφορες μελέτες) τον κίνδυνο για ανάπτυξη εντερικού τύπου καρκίνου στομάχου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν εμφανίζουν γαστρική ατροφία όλοι οι πάσχοντες από την *H. pylori* λοίμωξη και ότι από αυτούς με γαστρική ατροφία μόνο ένα μικρό ποσοστό θα αναπτύξει καρκίνο. Στην καρκινογένεση συμμετέχουν εκτός από τη γαστρική ατροφία, ο χρόνος που υπάρχει η λοίμωξη, το στέλεχος του ελικοβακτηριδίου, το υπόστρωμα του ατόμου και παράγοντες του περιβάλλοντος. Ο ρόλος της εκρίζωσης του *H. pylori* στην πρόληψη του μη-καρδιακού τύπου καρκίνου στομάχου και της συμμετοχής της στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και τον καρδιακό τύπο καρκίνου στομάχου δεν έχει διευκρινισθεί και αναμένονται απαντήσεις από μελέτες που είναι σε εξέλιξη.¹²

Υποθέσεις που συνδέουν το ρόλο του *H. pylori* με την καρκινογένεση του στομάχου

- Το *H. pylori* έχει διαπιστωθεί σε φυσιολογικό βλεννογόνο στομάχου ατόμων με καρκίνο στομάχου ή προκαρκινικές καταστάσεις.¹³
- Επάγει την ανάπτυξη αδenoκαρκινώματος σε πειραματόζωα.¹⁴
- Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση καρκίνου στομάχου και αντι-*H. pylori* αντισωμάτων ορού. Σε μια πολυκεντρική μελέτη (EUROGAST)¹⁵ σε 17 πληθυσμούς από 11 Ευρωπαϊκές χώρες, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία αναφέρεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στομάχου σε πληθυσμούς με *H. pylori* λοίμωξη είναι 6 φορές μεγαλύτερος από πληθυσμούς χωρίς τη λοίμωξη. Σε άλλες case control αναδρομικές μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση αντι-*H. pylori* αντισωμάτων ασθενών με καρκίνο στομάχου με φυσιολογικούς μάρτυρες, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος κυμαινόταν μεταξύ 2,8-6,0, ο εκτιμώμενος κίνδυνος μεταξύ 46-63%, ο κίνδυνος αφορούσε κυρίως τον εντερικό τύπο και ότι υπήρχε αρνητική συσχέτιση με τον καρδιακού τύπου καρκίνο στομάχου.¹⁶⁻¹⁸
- Σε δύο μετα-αναλύσεις προοπτικών και αναδρομικών μελετών^{19,20} που διερεύνησαν τη συσχέτιση θετικών αντι-*H. pylori* αντισωμάτων και καρκίνου στομάχου βρέθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη συνοδευόταν με διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο στομάχου και ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στους νεότερους ασθενείς.
- Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών που συμπλήρωναν τα κριτήρια και επελέγησαν τελικά από σύνολο 228, εκτιμήθηκε ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου, του cagA (+) και των παραγόντων που συμμετείχαν στην ετερογένεια των ευρημάτων. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 2284 ασθενείς και 2770 μάρτυρες. Η *H. pylori* λοίμωξη αύξανε το σχετικό κίνδυνο κατά 2,28 φορές και το cagA(+) κατά 2,87 φορές (ήταν δηλαδή ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου). Στους ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και cagA(+) στελέχη ο σχετικός

κίνδυνος ήταν 1,64 και ήταν διπλάσιος όταν υπολογίζονταν μόνο το μη-καρδιακού τύπου αδενοκαρκίνωμα. Η ηλικία και η εντόπιση του καρκίνου συμμετείχαν στην ετερογένεια των ευρημάτων μεταξύ των μελετών.²¹ Η *H. pylori* λοίμωξη με στέλεχος που περιέχει το γονίδιο DupA, το οποίο ευνοεί την εμφάνιση έλκους βολβού δωδεκαδακτύλου, συνοδεύεται με ελαττωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στομάχου.²²

- Σε μια μελέτη με 279 ασθενείς με καρκίνο στομάχου²³ βρέθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη συσχετίζεται και με τον εντερικό τύπο και με το διάχυτο τύπο του καρκίνου του στομάχου.
- Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη²⁴ που είχε διάρκεια 7,8 χρόνια, σε 1526 Ιάπωνες από τους οποίους οι 1246 είχαν *H. pylori* λοίμωξη, έγινε ενδοσκόπηση και ιστολογική εξέταση στην αρχή, σε ένα και σε τρία χρόνια. Το 2,9% (36 ασθενείς) ανέπτυξαν καρκίνο στομάχου. Όλοι είχαν *H. pylori* λοίμωξη.
- Σε μετα-ανάλυση 12 ελεγχόμενων μελετών όσον αφορά ηλικία, φύλο, ιστολογικό τύπο, ανατομική θέση καρκίνου και χρονικό διάστημα λήψης αίματος και διάγνωσης με 1228 καρκίνους και 3406 μάρτυρες βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη μη-καρδιακού τύπου καρκίνου ήταν 5,9 και ότι η *H. pylori* λοίμωξη δεν αύξανε τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στην καρδιακή μοίρα του στομάχου.²⁵
- Το International Agency for Research on Cancer (IARC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατέταξε το 1994 το *H. pylori* στα καρκινογόνα Ι κατηγορίας και εκτιμά ότι 36% και 47% των καρκίνων του στομάχου στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες αντίστοιχα προέρχονται από την *H. pylori* λοίμωξη.²⁶
- Η λοίμωξη σε νεαρή ηλικία φαίνεται ότι είναι προδιαθεσικός παράγοντας για καρκίνο στομάχου, σε αντίθεση με τη λοίμωξη στην ενήλικη ζωή που προδιαθέτει για πεπτικό έλκος.²⁷
- Η εκρίζωση του *H. pylori* συνοδεύεται με ελάττωση της υπερπλασίας των κυττάρων, αύξηση της βιταμίνης C, υποχώρηση της φλεγμονής, εξαφάνιση των υπερπλαστικών πολυπόδων, αποκατάσταση της απόπτωσης και υποστροφή της γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας.^{28,29} Υπάρχουν όμως και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εντερική μεταπλασία και η γαστρική ατροφία είναι μη αναστρέψιμες.³⁰

Υποθέσεις που αποκλείουν το ρόλο του H. pylori ως μοναδικό παράγοντα στην καρκινογένεση του στομάχου

- Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη θα αναπτύξει καρκίνο στομάχου.
- Η συχνότητα του καρκίνου του στομάχου ποικίλλει κατά περιοχές παρά το ότι υπάρχει παρόμοια επικράτηση του *H. pylori* στις περιοχές αυτές.

- Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στομάχου δεν είναι αυξημένος σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου. Αντίθετα σε μια μελέτη³¹ σε νοσηλευθέντες ασθενείς με έλκος στομάχου και έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου η συχνότητα του καρκίνου του στομάχου ήταν ελαττωμένη στην υποομάδα των ασθενών με έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου (0,6 έναντι 1,8 ασθενών με έλκος στομάχου). Ο προστατευτικός ρόλος του έλκους του βολβού του δωδεκαδακτύλου δεν έχει διευκρινισθεί. Έτσι, έχει υποστηριχθεί ότι η ατροφική γαστρίτιδα, η οποία αποτελεί πρώιμο στάδιο της καρκινογένεσης του στομάχου³² ανευρίσκεται σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και έλκος στομάχου και όχι σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη και έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου, ότι το έλκος του βολβού του δωδεκαδακτύλου συνοδεύεται με αυξημένα επίπεδα βιταμίνης C και ότι οι πολυμορφισμοί των κυτταροκινών συνοδεύονται με καρκίνο σε ασθενείς με περισσότερο διάχυτη γαστρίτιδα, υποχλωρυδρία, καταστάσεις που είναι ασυνήθεις σε έλκη βολβού δωδεκαδακτύλου.³³

***H. pylori* λοίμωξη και μηχανισμοί καρκινογένεσης στομάχου**

Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί για το ρόλο του *H. pylori* στην καρκινογένεση του στομάχου.

Διαφοροποίηση κυττάρων μυελού των οστών σε καρκινικά κύτταρα του στομάχου

Μια σημαντική παρατήρηση που δημοσιεύθηκε πρόσφατα είναι ότι ο καρκίνος του στομάχου δεν προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου αλλά από κύτταρα του μυελού των οστών που διαφοροποιούνται σε επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου με την παρουσία του *H. pylori*.³⁴ Εάν η παρατήρηση αυτή επιβεβαιωθεί τότε η εκρίζωση του *H. pylori* θα έχει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου.

Ενεργοποίηση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων

Τα ουδετερόφιλα CD11a/CD18 και CD11b/CD18 τα οποία επάγονται από την *H. pylori* λοίμωξη, αλληλεπιδρούν με το μεσοκυττάριο προσκολλητικό μόριο-1 (ICAM-1), με αποτέλεσμα τη μετανάστευση ουδετεροφίλων στη θέση της φλεγμονής και την προσκόλλησή τους στο επιθήλιο του στομάχου. Στη συνέχεια από τα ενεργοποιημένα αυτά ουδετερόφιλα απελευθερώνονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οι οποίες προκαλούν βλάβες στο DNA, με επακόλουθο μεταλλάξεις και κακοήγη εξαλλαγή.³⁵

Υποχλωρυδρία

Η χρόνια γαστρίτιδα οδηγεί σε απώλεια των τοιχωματικών κυττάρων και αύξηση του pH που συνεπάγεται αύξηση των βακτηριδίων τα οποία μετατρέπουν τα νιτρικά σε νιτρώδη και επομένως αυξημένα ποσά νιτρωδών τα οποία είναι δυνητικά καρκινογόνα.

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) δεσμεύει τα νιτρώδη και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου εμποδίζοντας έτσι την καρκινογόνο δράση τους. Η ελάττωση των επιπέδων της στο στόμαχο επομένως, ευνοεί τη συγκέντρωση αυξημένων καρκινογόνων μεταβολιτών. Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης C στο γαστρικό υγρό είναι ελαττωμένα σε περιπτώσεις χρόνιας γαστρίτιδας και αυξημένου pH καθώς και σε ασθενείς με εντερική μεταπλασία και ότι η πρόσληψη βιταμίνης C ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στομάχου.³⁶

Στελέχη του *H. pylori*

Η λοίμωξη με *H. pylori* cagA(+) στελέχη που είναι τα πλέον τοξινογόνα, επιφέρει τη σοβαρότερη βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα και προάγει την παραγωγή της ευ-φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-8. Η συσχέτιση της λοίμωξης με *H. pylori* cagA(+) στελέχη και του καρκίνου του στομάχου δεν έχει όμως διευκρινισθεί πλήρως.³⁷

Απόπτωση και υπερπλασία (*hyperproliferation*) των κυττάρων

Η απόπτωση, ο προγραμματισμένος δηλαδή κυτταρικός θάνατος, είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός με τον οποίο καταστρέφονται κύτταρα στα οποία υπάρχει βλάβη του DNA. Σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη υπάρχει αυξημένος ρυθμός απόπτωσης στο πυλωρικό άντρο, ο οποίος επιστρέφει στον φυσιολογικό ρυθμό μετά τη θεραπεία εκρίζωσης.³⁸ Τα υπερπλαστικά κύτταρα μπορεί να είναι ανθεκτικά στην απόπτωση. Τούτο σημαίνει διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικής ανάπτυξης και θανάτου που οδηγεί σε υπερπλασία των κυττάρων και επακόλουθη νεοπλασία. Σε δυσπλαστικές αλλοιώσεις του στομάχου έχει ανιχνευθεί η αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2.³⁹ Η *H. pylori* λοίμωξη με στελέχη cagA (+) έχει αυξημένη υπερπλασία και φυσιολογική απόπτωση.⁴⁰

Ανοσολογικό υπόστρωμα

Η χρόνια φλεγμονή με τις μεταβολές της έκφρασης πολλών κυτταροκινών και χημειοκινών που προκαλεί, είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τα πρώιμα στάδια

της ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου και της δυσπλασίας. Στα ποντίκια με *H. pylori* λοίμωξη, η μετατροπή μιας ανοσολογικής απάντησης των Th1 κυττάρων σε απάντηση των Th2, οδηγεί σε ελάττωση της φλεγμονής και υποστροφή της διαδικασίας προς γαστρική ατροφία. Στην Th1 απάντηση εμπλέκονται οι κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή και την εξέλιξη σε κακοήγη διεργασία (IL-2, INF- γ , TNF α) και στην Th2 οι κυτταροκίνες (IL-4, IL-5, TGF β) που προκαλούν ήπια γαστρίτιδα.²

Ιντερλευκίνη 1 beta (IL-1 beta)

Η ιντερλευκίνη αυτή είναι ένας δυναμικός αναστολέας της έκκρισης του γαστρικού οξέος που αποδιοργανώνεται από την παρουσία του *H. pylori*. Σε μια μελέτη⁴¹ έγινε σύγκριση των πολυμορφισμών της IL-1 beta σε 393 ασθενείς με καρκίνο στομάχου και 430 μάρτυρες. Δύο πολυμορφισμοί (IL-1B-31T και IL-1RN*2) συνοδεύονταν με ελαττωμένη έκκριση γαστρικού οξέος και γαστρική ατροφία και το 38% των καρκίνων του στομάχου που σχετίζονται με την *H. pylori* λοίμωξη αποδίδονται στους πολυμορφισμούς αυτούς. Υπάρχουν επίσης ευρήματα που υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη υπάρχουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την έκφραση των κυτταροκινών, τη φλεγμονή του στομάχου και τον κίνδυνο ανάπτυξης προκαρκινικών αλλοιώσεων.⁴²

Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στομάχου κατά 1,5-3 φορές. Δεν είναι γνωστό εάν στις οικογένειες αυτές υπάρχει αυξημένη παρουσία *H. pylori* λοίμωξης. Φαίνεται όμως ότι συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Ένας συγγενής π.χ. με *H. pylori* λοίμωξη έχει περισσότερες πιθανότητες να έχει ελαττωμένη έκκριση γαστρικού οξέος και λόγω της λοίμωξης και λόγω κληρονομικών πολυμορφισμών της ιντερλευκίνης 1 beta.⁴³ Στη λοίμωξη συμμετέχουν επιπλέον ο βαθμός και η κατανομή της φλεγμονής.

Η εκρίζωση του *H. pylori* και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στομάχου

Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι εάν η εκρίζωση του *H. pylori* ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου και επομένως βοηθά στην πρόληψή του.

Όπως προαναφέρθηκε από μερικές μελέτες υποστηρίζεται ότι η εκρίζωση του *H. pylori* συνοδεύεται με ελάττωση της υπερπλασίας των κυττάρων, αύξηση της βιταμίνης C και της παραγωγής οξέος, υποχώρηση της φλεγμονής, εξαφάνιση των υπερπλαστικών πολυπόδων, αποκατάσταση της απόπτωσης και υποστροφή της

γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας.^{28,29} Υπάρχουν όμως και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εντερική μεταπλασία και η γαστρική ατροφία είναι μη αναστρέψιμες.³⁰

Σε μια μελέτη⁴⁴ cagA θετικά στελέχη απομονώθηκαν από 122 ασθενείς σε σύνολο 155 με *H. pylori* λοίμωξη και δυσπεψία. Ο βαθμός της δραστηριότητας της γαστρίτιδας, η επιφανειακή επιθηλιακή βλάβη, η εντερική μεταπλασία και η ατροφία ήταν αρκετά σοβαρότερες σε ασθενείς με cagA θετικά στελέχη. Μετά την επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της γαστρίτιδας και της επιφανειακής επιθηλιακής βλάβης, χωρίς όμως μεταβολή της εντερικής μεταπλασίας και της ατροφίας ανεξάρτητα του θετικού ή αρνητικού cagA.

Σε μια άλλη μελέτη από την Κίνα⁴⁵ 587 άτομα ελέγχθηκαν για *H. pylori* λοίμωξη και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μια ομάδα χορηγήθηκε θεραπεία εκρίζωσης και στην άλλη placebo και παρακολούθηθηκαν για ένα χρόνο. Μετά τη θεραπεία εκρίζωσης παρατηρήθηκε βελτίωση της οξείας και της χρόνιας γαστρίτιδας σε σημαντικά συχνότερο βαθμό, όχι όμως και της εντερικής μεταπλασίας. Σημαντική αύξηση της γαστρικής ατροφίας παρατηρήθηκε στην ομάδα με *H. pylori* λοίμωξη.

Σε μια μεταγενέστερη προοπτική, τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη με placebo μελέτη πληθυσμού από την Κίνα⁴⁶ με 1630 υγιείς εθελοντές βρέθηκε ότι η εκρίζωση του *H. pylori* δεν ελαττώνει τη συνολική συχνότητα του καρκίνου του στομάχου κατά τη διάρκεια μέσης παρακολούθησης 7,5 ετών. Σε μια όμως υπο-ομάδα χωρίς προκαρκινικές αλλοιώσεις κατά την είσοδό τους στη μελέτη παρατηρήθηκε μια σημαντική ελάττωση της συχνότητας του καρκίνου του στομάχου, δεδομένο που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει ένα κρίσιμο σημείο «μη επιστροφής» μετά τη θεραπεία εκρίζωσης. Πιο συγκεκριμένα οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία από τις οποίες έλαβε αγωγή εκρίζωσης και άλλη placebo. 988 άτομα δεν είχαν προκαρκινικές αλλοιώσεις (γαστρική ατροφία, εντερική μεταπλασία ή δυσπλασία) κατά την είσοδο στη μελέτη. Δύο φορές το χρόνο οι ασθενείς παρακολουθούνταν κλινικά και με δοκιμασία αναπνοής με ουρία. Στα 5 χρόνια έγινε επαναληπτική ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών στην οποία συμμετείχαν 1011 άτομα. Διαγνώστηκαν 18 νέες περιπτώσεις καρκίνου στομάχου, 7 στην ομάδα που έλαβε επιτυχή αγωγή εκρίζωσης και 11 στην ομάδα που δεν έλαβε αγωγή εκρίζωσης. Η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Από την υπο-ομάδα των ασθενών που εισήλθε στη μελέτη χωρίς προκαρκινικές αλλοιώσεις αυτοί που έλαβαν επιτυχή αγωγή εκρίζωσης δεν εμφάνισαν κανένα περιστατικό καρκίνου στομάχου, ενώ αυτοί που δεν έλαβαν (placebo) εμφάνισαν 6 περιστατικά.

Σε μια άλλη μελέτη 4655 ασυμπτωματικοί εθελοντές, 3657 από τους οποίους είχαν *H. pylori* λοίμωξη (η διάγνωση έγινε με τη μέτρηση αντισωμάτων ορού) και 1347 είχαν χρόνια ατροφική γαστρίτιδα (η διάγνωση έγινε με τη μέτρηση του πεψινογόνου ορού), παρακολούθηθηκαν για 7,7 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής παρατηρήθηκαν 45 περιπτώσεις καρκίνου στομάχου στην ομάδα της *H. pylori* λοί-

μωξης και στην ομάδα της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, ενώ καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε σε αυτούς που δεν είχαν κάποια από τις παθήσεις αυτές. Ο σχετικός κίνδυνος για τους εθελοντές με *H. pylori* λοίμωξη και χωρίς χρόνια ατροφική γαστρίτιδα ήταν 7,13, με *H. pylori* λοίμωξη και με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα 14,85 και με σοβαρή χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και εκτεταμένη εντερική μεταπλασία 61,85. Από τους συγγραφείς υποστηρίζεται ότι τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν την ακολουθία χρόνια γαστρίτιδα-μεταπλασία-δυσπλασία-καρκίνωμα και ότι η εκρίζωση του *H. pylori* μπορεί να ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου.⁴⁷

Από μια άλλη προοπτική και τυχαίοποιημένη μελέτη από το Hong Kong με 587 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη που παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια και διακρίθηκαν σε ομάδα που έλαβε αγωγή εκρίζωσης και ομάδα placebo, προκύπτει ότι η επιμένουσα *H. pylori* λοίμωξη αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα μετατροπής σε εντερική μεταπλασία και επομένως η αγωγή εκρίζωσης είναι προστατευτική για τη μετατροπή αυτή που αποτελεί δυνητικά προκαρκινική βλάβη.⁴⁸

Σε άλλη μελέτη από την Ιταλία σε 25 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με καρκίνο στομάχου και *H. pylori* λοίμωξη, μετρήθηκαν το πεψινογόνο I και II του ορού, η γαστρίνη-17 και τα αντισώματα έναντι του *H. pylori* και του cagA στελέχους και συγκρίθηκαν με εκείνα 25 ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη και δυσπεψία χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου. Τα επίπεδα του πεψινογόνου I και II ήταν σημαντικά ελαττωμένα ενώ για τα υπόλοιπα οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σύμφωνα με τους συγγραφείς τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι σε συγγενείς ασθενών με καρκίνο στομάχου και *H. pylori* λοίμωξη έχουν αυξημένη συχνότητα ατροφικής γαστρίτιδας.⁴⁹

Ο αιτιολογικός και παθογενετικός ρόλος του *H. pylori* στην καρκινογένεση του στομάχου μετά και τα πρόσφατα δεδομένα από πολλούς θεωρείται αναμφισβήτητο γεγονός και εκείνο που μένει να διευκρινισθεί είναι οι μοριακοί μηχανισμοί στους οποίους εμπλέκεται.⁵⁰

Ένα άλλο σημαντικό θέμα αποτελεί ο έλεγχος του πληθυσμού (screening) και η θεραπεία σε περίπτωση που αποδειχθεί ότι πράγματι η εκρίζωση του *H. pylori* βοηθά στην πρόληψη του καρκίνου του στομάχου. Δεδομένης της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης παγκόσμια, το οικονομικό κόστος είναι τεράστιο. Σε μια οικονομική μελέτη⁵¹ που υπολόγισε το κόστος του ελέγχου ανά έτος ζωής που σώζεται, βρέθηκε ότι σε επιλεγμένους πληθυσμούς, όπως οι Αμερικανοί Ιαπωνικής καταγωγής, ο ορολογικός έλεγχος για *H. pylori* με έναρξη τα 50 χρόνια ήταν περισσότερο χρήσιμος από τον έλεγχο για καρκίνο του μαστού.

Συμπερασματικά, προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συστηθούν σε όλους τους ασυμπτωματικούς ασθενείς έλεγχο για *H. pylori*, ώστε με την εκρίζωσή του να προλαμβάνεται ο καρκίνος του στομάχου. Η απόφαση για έλεγχο και εκρίζωση του *H. pylori* για την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου θα πρέπει να βασίζεται σε ατομική βάση και συγκεκριμένα στη φυλή, στη διατροφή, στο οικογενει-

ακό ιστορικό, στην παρουσία υψηλού κινδύνου γαστρίτιδας (γαστρίτιδα επικρατούσα στο σώμα, γαστρική ατροφία, εντερική μεταπλασία), στις νεότερες ηλικίες (κάτω των 40;) και στην απαίτηση του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The World Cancer Report - the major findings. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11:177-179.
2. Correa P. Gastric neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:463-470.
3. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993;71:2926-2933.
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-1289.
5. El-Serag HB. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Gut* 2002;50:368-372.
6. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997;92:212-215.
7. Souza RF, Meltzer SJ. The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:583-597.
8. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995;333:32-41.
9. Correa P. Human cancer carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
10. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997;40:9-13.
11. Papavassiliou ED, Mourouti G, Lyra T, et al. The incidence of intestinal metaplasia in the gastroesophageal junction and the antrum of patients with dyspepsia. *Digestion* 1998;59(Suppl 3):593.
12. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 1):3-11.
13. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal-and diffuse- type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:640-643.
14. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648.
15. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
16. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1991;325:1127-1131.

17. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-1305.
18. Hansen S, Melby KK, Aase S, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiac cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scan J Gastroenterol* 1999;34:353-360.
19. Huang JQ, Spidhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179.
20. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-2379.
21. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
22. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005;128:833-848.
23. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995;109:885-888.
24. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001;345:684-789.
25. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France, June 7-14, 1994. *IARC Monog Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
27. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-565.
28. Lynch DA, Mapstone NP, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346-350.
29. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:712-715.
30. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386.
31. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Eng J Med* 1996;335:242-249.
32. Tsugane S, Kabuto M, Imai H, et al. *Helicobacter pylori*, dietary factors, atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993;4:297-305.
33. Rood JC, Ruiz B, Fontham ET, et al. *Helicobacter pylori* associated-gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutr Cancer* 1994;22:65-72.
34. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1568-1571.

35. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-1440.
36. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357-363.
37. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogekman H. Risk of gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
38. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:16-26.
39. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994;73:2900-2904.
40. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:863-868.
41. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
42. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2004;53:1082-1089.
43. 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;118:22-30.
44. van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation cagA: prospective 1-year follow up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30.
45. Sung JY, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
46. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high- risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
47. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-143.
48. Leung WK, Lin SR, Ching JYL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
49. Di Mario F, Moussa AM, Caruana P, et al. "Serological biopsy" in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;28:1223-1227.
50. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:261-270.
51. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348:150-154.