

Είναι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του στομάχου;

Υπέρ

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

Ο καρκίνος του στομάχου (αδενοκαρκίνωμα) παρά την πτωτική τάση που έχει, είναι η δέκατη τέταρτη αιτία θανάτου από όλα τα νοσήματα και η δεύτερη σε συχνότητα από τους καρκίνους παγκόσμια. Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 90% των κακοήθων νοσημάτων του στομάχου και τα μη-Hodgkin λεμφώματα και τα λειομυοσαρκώματα το υπόλοιπο 10%.

Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε Ιαπωνία, Κίνα, χώρες της τέως Σοβιετικής Ένωσης και Νότιο Αμερική και μικρότερη σε χώρες με Δυτικό τρόπο ζωής και διατροφής, με εξαίρεση την Πολωνία και τη Πορτογαλία.¹ Τα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, ακόμα και σε ανακάλυψη του καρκίνου σε πρώιμα στάδια και στις ΗΠΑ παραμένουν σε ποσοστό μικρότερο του 25%. Εξαίρεση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου με τη συστηματική ενδοσκοπική

Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Μ. «Αμαλία Φλέμιγκ»

παρακολούθηση και την έγκαιρη ανακάλυψη του καρκίνου όταν ακόμα περιορίζεται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα (early cancer), η 5ετής επιβίωση υπερβαίνει το 90%.²

Ιστολογικά τα αδενοκαρκινώματα διακρίνονται σε εντερικού τύπου και διαχύτου τύπου. Τα εντερικού τύπου είναι κυρίως επεκτατικά, επικρατούν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, είναι συχνότερα στους άνδρες και στις μεγάλες ηλικίες, έχουν καλύτερη πρόγνωση και εμφανίζονται συνήθως σε έδαφος προυπάρχουσας 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.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

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 0,5-2,0% 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 φυγείων 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 *H. pylori*, λοίμωξη με ιό *Epstein-Barr*, κακοήθης αναιμία, έλκος στομάχου, αδενωμάτωδες πολύποδες, ευμεγέθεις υπερπλαστικοί πολύποδες, υπερτροφική γαστροπάθεια και σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας.

Η διαδικασία της καρκινογένεσης του εντερικού τύπου 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 (υποχλωρυδρία ή ακλωρυδρία), 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 υποχλωρυδρία ή ακλωρυδρία 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 καρκινογόνες → 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 υπεργαστραιμία 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 ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

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 γαστρο-οισοφαγική 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 καρδία του στομάχου.

Η εκρίζωση του *H. pylori* έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη γαστρο-οισοφαγικής 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 γαστρο-οισοφαγικής 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* λοίμωξη 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 ελικοβακτηριδίου στην πρόληψη του μη-καρδιακού τύπου καρκίνου στομάχου και της συμμετοχής της στη γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και τον καρδιακό τύπο καρκίνου στομάχου δεν έχει διευκρινισθεί και αναμένονται απαντήσεις από μελέτες που είναι σε εξέλιξη.¹²

Η θετική συσχέτιση του καρκίνου του στομάχου με την *H. pylori* λοίμωξη υποστηρίζεται από τα ευρήματα που ακολουθούν.

- Το ελικοβακτηρίδιο έχει διαπιστωθεί σε φυσιολογικό βλεννογόνο στομάχου ατόμων με καρκίνο στομάχου ή προκαρκινικές καταστάσεις.¹³
- Επάγει την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος 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 συνοδεύεται με διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο στομάχου και ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στους νεώτερους ασθενείς.
- Σε μια μελέτη με 279 ασθενείς με καρκίνο στομάχου²¹ 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 μελέτη²² 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.
- 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.²³
- 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.²⁴
- Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου συνοδεύεται με ελάττωση της υπερπλασίας των κυττάρων, αύξηση της βιταμίνης C, υποχώρηση της φλεγμο-

νής, εξαφάνιση των υπερπλαστικών πολυπόδων, αποκατάσταση της απόπτωσης και υποστροφή της γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας.^{25,26} Υπάρχουν όμως και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εντερική μεταπλασία και η γαστρική ατροφία είναι μη αναστρέψιμες.²⁷

H. PYLORI ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ενεργοποίηση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων

Τα ουδετερόφιλα CD11a/CD18 και CD11b/CD18 τα οποία επάγονται από την *H. pylori* λοίμωξη, αλληλοεπιδρούν 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.²⁸

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.²⁹

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 λοίμω-

ξης με *H. pylori* CagA (+) στελέχη και του καρκίνου του στομάχου δεν έχει όμως διευκρινισθεί πλήρως.³⁰

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 στο φυσιολογικό ρυθμό μετά τη θεραπεία εκρίζωσης.³¹ 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-2.³² Η *H. pylori* λοίμωξη με στελέχη CagA(+) έχει αυξημένη υπερπλασία και φυσιολογική απόπτωση.³³

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 μελέτη³⁴ 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.

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.³⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;41:184-97.
2. Correa P. Gastric neoplasia. *Current Gastroenterology Report* 2002;4:463-70.
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;71:2926-33.
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
5. El-Serag HB. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Gut* 2002;50:368-72.
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;92:212-5.
7. Souza RF, Meltzer SJ. The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:583-97.
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;52:6735-40.
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, Markoglou K, Kalantzis C, Kalogeropoulos N, Kalantzis N. 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, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal-and diffuse- type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991;83:640-3.
14. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *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;341:1359-62.
16. Parsonnet J, Friedma GD, Vandersteen DP, Chang Y, Volgeman JH, Orentreich N et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 1991;325:1127-31.
17. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-5.
18. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiac cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scan J Gastroenterol 1999;34:353-60.
19. Huang JQ, Spidhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998;114:1169-79.
20. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999;94:2373-9.
21. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995;109:885-8.
22. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Eng J Med 2001;345:684-9.
23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France, June 7-14, 1994. Monog Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
24. 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;55:562-5.
25. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Sobala GM, Jackson P, Morrison L, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. Gut 1995;36:346-50.
26. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. Ann Intern Med 1998;129:712-5.
27. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. Ann Intern Med 2001;134:380-6.

28. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-40.
29. Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, Dixon MF, Tompkins DS, Godwin P, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357-63.
30. 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.
31. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:16-26.
32. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994;73:2900-4.
33. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Perez-Perez GI, Wang S, Miller GG, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:863-8.
34. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
35. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.