

HÉLICOBACTER PYLORI DANS LES ADÉNOCARCINOMES GASTRIQUES

Dalenda Arfaoui*, Hela Elloumi**, Ahmed Ben Abdelaziz***

*. Service de gastroentérologie. CHU Sahloul – Sousse

** .Service de gastroentérologie. CHU Habib Thameur- Tunis

***. Direction des Systèmes d'Information. CHU Sahloul-Sousse

D. Arfaoui, H. Elloumi, A. Ben Abdelaziz

HÉLICOBACTER PYLORI DANS LES ADÉNOCARCINOMES GASTRIQUES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 231 - 236

D. Arfaoui, H. Elloumi, A. Ben Abdelaziz

HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC ADENOCARCINOMA

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 231 - 236

RÉSUMÉ

Prérequis : Les preuves du lien causal entre l'infection par *Helicobacter Pylori* (HP) et le cancer gastrique se sont accumulées ces dernières années, grâce à l'apport d'études épidémiologiques, au développement d'un modèle expérimental animal d'adénocarcinome gastrique et à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques de carcinogenèse.

But : Analyser à travers une revue de la littérature, les données récentes concernant la relation entre HP et cancer gastrique et définir les mesures préventives proposées.

Méthodes : Nous avons procédé à une revue de la littérature à travers l'interrogation de la base de données MEDLINE en utilisant une requête documentaire combinant par l'opérateur booléen (AND) les mots clés (MeSH) suivants : « *Helicobacter pylori* » et « Stomach Neoplasms ».

Résultats : L'infection par HP, la spécificité génétique et le régime alimentaire de l'hôte sont les principaux facteurs impliqués dans le cancer gastrique. La preuve de l'efficacité de l'éradication de l'HP à prévenir la survenue du cancer gastrique n'a pas été apportée chez l'homme, faute d'études réalisées sur de vastes populations. En revanche éradiquer HP chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de cancer gastrique et chez tout sujet ayant une gastrite atrophique et un autre cancer digestif paraît une mesure préventive justifiée.

SUMMARY

Background : Accumulating evidence for considering HP as a causal factor for gastric cancer comes from recent epidemiologic studies, the advent of an animal model of gastric cancer and from new insights in to the biological mechanisms for gastric carcinogenesis.

Aim : The purpose of this review is to analyze recent data from the literature on this relationship and try to define what kinds of preventive measures could be proposed

Methods : We conducted a review of the literature through the interrogation of the MEDLINE database using a query documentary by combining the Boolean (AND) keywords (MeSH) as follows: *Helicobacter pylori*, stomach neoplasms.

Results : HP infection, host genetic background, food regimen are known to be involved in this cancer. There is no definite clinical evidence of the benefit of eradication on cancer risk in humans due to the lack of randomized controlled studies in large populations. There fore HP should be eradicated in selected patients, such as patients' relatives with documented gastric cancer as well as patients having another gastrointestinal cancer.

MOTS - CLÉS

Tumeurs de l'estomac - *Helicobacter pylori*- Revue

KEY - WORDS

Helicobacter Pylori - Stomach Neoplasms – Review

الهيليكو باكترييلوري و سرطان المعدة

الباحثون : د. عرفاوي- ح. ألومي- أ. بن عبد العزيز

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل المعطيات الحديثة التي تخص العلاقة بين الهيليكيوباكترييلوري وسرطان المعدة وتحديد الوسائل الوقائية المقترحة وذلك بالاعتماد على المنشورات الطبية. نستنتج أن الهيليكيوباكترييلوري والخصوصية الجينية والنظام الغذائي للشخص هي أهم العوامل المتسببة في سرطان المعدة ويبدو أن القضاء على هذه الجرثومة يمكن أن يقي من سرطان المعدة خاصة عند المرضى الذين سجلوا حالات سرطان المعدة عند أفراد مقربين من عائلاتهم.

الكلمات الأساسية : أورام المعدة - هيليكيوباكترييلوري - استعراض

Le cancer gastrique est l'un des cancers les plus fréquents dans les pays en voie de développement et se situe au septième rang dans les pays développés [1]. Actuellement, il occupe la seconde place de la mortalité globale par cancer et l'OMS estime qu'il pourrait devenir la 11ème cause de mortalité en 2030[2]. En 1994, l'International Agency for Research on Cancer (IARC) reconnaissait que *Helicobacter pylori* (HP) était un facteur cancérigène de l'estomac [3]. Douze ans plus tard, les preuves de l'origine infectieuse de l'adénocarcinome gastrique sont encore mieux établies grâce à l'apport d'études épidémiologiques, au développement de modèles expérimentaux animaux et à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires de cancérogenèse gastrique [4-6].

A travers une revue de la littérature, nous nous proposons de rappeler l'évolution des données épidémiologiques du cancer gastrique, d'étudier les données récentes qui ont permis de renforcer le lien causal entre HP et adénocarcinome gastrique et enfin de discuter la place de l'éradication de HP dans la stratégie de prévention du cancer gastrique.

MÉTHODES

Nous avons procédé à une revue de la littérature à travers l'interrogation de la base de données MEDLINE en utilisant une requête documentaire combinant par l'opérateur booléen (AND) les mots clés (MeSH) suivants : « *Helicobacter pylori* » et « Stomach Neoplasms ». Nous avons inclus les articles en langue française ou anglaise. Cette requête a permis de retrouver 3 106 articles à la date du 18 octobre 2008. En appliquant les limites suivantes : mot clé majeur (MeSH Major Topic), langue française ou anglaise, article de type « review », publié durant les 10 dernières années et en texte intégral et gratuit, nous avons retenu 53 articles qui ont fait l'objet de cette synthèse bibliographique.

RÉSULTATS

Données épidémiologiques

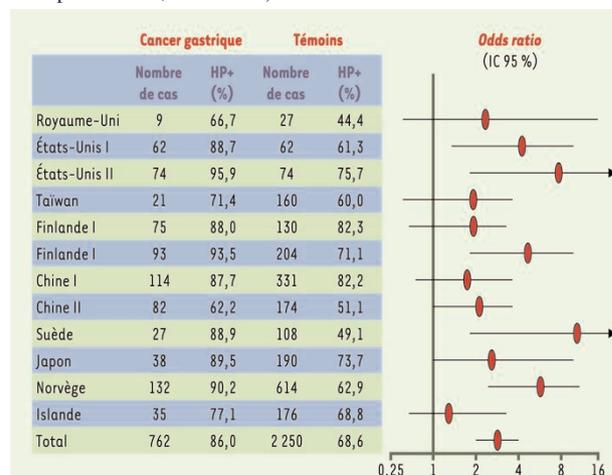
A l'échelle mondiale, le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur, constituant la deuxième cause de mortalité par cancer. Une analyse réalisée en 2005 à l'échelle mondiale, a montré qu'en 2002, l'incidence et la mortalité résultant de ce cancer ont dépassé 900 000 cas dont 700 000 décès annuels résultants de cette affection [7].

C'est à partir des résultats de 3 vastes études épidémiologiques cas témoins qu'en 1994, L'IARC a classé HP comme carcinogène de classe I, c'est à dire entraînant un risque de cancer certain chez l'homme [8-10]. Ces études établissaient que l'infection par HP multipliait le risque de cancer gastrique d'un facteur compris entre 2,8 et 6,0. Le diagnostic d'infection par HP reposait dans ces études sur la recherche dans le sérum des anticorps anti- HP.

En 1998, une méta-analyse [11] de 19 études épidémiologiques établissait le risque relatif à 2,2 pour 5 études de cohortes (IC 95 % : [1,2-2,4]) et à 1,8 pour 14 études cas-témoins (IC 95 % : [1,2-2,8]). Une autre méta-analyse [12] rapportait des résultats semblables à propos de 8 études de cohortes et de 34 études cas témoins (OR= 2,0; IC 95 % : [1,69-2,45]).

La récente méta-analyse [13] du Groupe coopératif d'étude de cancer et *Helicobacter* qui regroupe 12 études, soit 1 228 sujets atteints d'un cancer gastrique et 3 406 témoins, pour lesquelles la sérologie anti-HP était disponible des années avant le diagnostic de cancer, a confirmé que le risque de cancer gastrique était bien augmenté en cas d'infection (OR = 2,4 ; IC 95 % : [2,0-2,8]). En considérant la topographie du cancer, le risque n'était significativement augmenté dans cette étude que pour la localisation distale (OR = 3,0 ; IC 95 % : [2,3-3,8]), et pas pour les cancers du cardia (OR = 1,0 ; IC 95 % : [0,7-1,4]). La prévalence de l'infection était en moyenne respectivement de 86 % et 62 % pour les cancers distaux et du cardia, vs 67 % et 63 % pour les groupes témoins correspondants [13]. L'association entre cancer distal et infection par HP était d'autant plus forte que les patients étaient jeunes (< 50 ans ; OR= 7,1 ; IC 95 % : [2,9-17,2]). Par contre, le degré de cette association ne variait pas selon le genre humain. De même, pour le type histologique précisé dans 7 des 12 études, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 types d'adénocarcinome : OR = 4,45 ; (IC 95 % : [2,74-7,24]) pour le type intestinal et 3,39 (IC 95 % : [1,70-6,76]) pour le type diffus. À partir de ces résultats, les auteurs estimaient la proportion de cancers distaux attribuables à HP respectivement à 65 % et à 80 % dans les pays développés et en voie de développement (figure 1) [13].

Figure 1 : Résultats de 12 études prospectives réalisées dans 9 pays montrant les odds ratio d'association entre infection par HP et adénocarcinome gastrique (*Helicobacter* and Cancer Cooperative Group. Gut 2001; 49: 347-53)



Deux études publiées en 2001 ont montré que le risque relatif de cancer gastrique lié à l'infection à HP a été sous-estimé et serait en fait très important [14,15].

L'étude Japonaise de Uemura et al [14] a été la première étude prospective qui a suivi 1 526 sujets pendant 7,8 ans en moyenne par endoscopie tous les 1 à 3 ans. Le diagnostic d'infection à HP était fait à l'entrée dans l'étude par sérologie, histologie et test rapide à l'urée. Les sujets qui avaient au moins un des trois tests positifs, soit 1 246 sujets, étaient considérés comme infectés, contre 280 sujets non infectés, pour qui les trois tests étaient

négatifs. Pendant le suivi, 36 sujets ont eu un cancer gastrique, tous étaient HP positifs. Aucun cancer n'a été survenu chez les sujets non infectés. Vingt-trois cancers étaient de type intestinal et 13 de type diffus.

La deuxième étude de Ekstrom et al a comparé en Suède, deux diagnostics sérologiques chez 298 sujets atteints de cancer gastrique et 244 témoins appariés pour l'âge et le genre [15]. Il s'agissait d'une sérologie Elisa détectant les immunoglobulines contre plusieurs antigènes de surface d'HP et une sérologie immuno blot détectant les anticorps anti-CagA. La prévalence des anticorps détectés par la seule méthode Elisa était de 72 % chez les patients atteints de cancer versus 55 % chez les témoins alors que lorsque la positivité de l'une ou l'autre sérologie a été prise en compte, la séroprévalence était de 93 % chez les sujets avec cancer versus 59 % chez les témoins. Ces deux études convergent pour attribuer à l'infection à HP un risque relatif de cancer 10 fois plus élevé que dans les études précédemment publiées, supérieur à 20 dans l'étude suédoise et jusqu'à 34 en cas de gastrite fundique prédominante dans l'étude japonaise. Cette très forte augmentation du risque relatif dans les deux études est due à un meilleur diagnostic de l'infection tant chez les malades que chez les témoins.

Le parallélisme habituellement observé entre la séroprévalence de l'infection par HP et l'incidence du cancer gastrique dans un pays donné constitue un argument supplémentaire en faveur du rôle étiologique de HP dans la cancérogenèse gastrique [2,16]. Il existe cependant des exceptions entre les pays ou entre les régions d'un même pays. Ainsi, en Afrique [17] et dans certains pays d'Asie (Thaïlande, Inde) [18,19], la faible incidence relative de cancers gastriques contraste avec la prévalence élevée d'infection par l'HP. Ces données soulignent le rôle d'autres facteurs qui sont aujourd'hui mieux identifiés. Il s'agit de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement interférant avec HP [20].

Données expérimentales

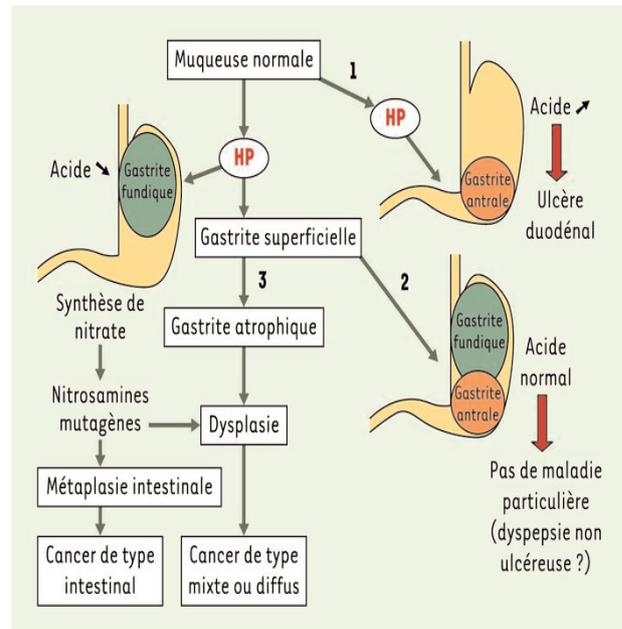
Plusieurs travaux réalisés chez un rongeur du désert, la gerbille Mongolienne, confirment le rôle carcinogène de HP et le rôle protecteur de l'éradication de l'infection [20-24]. L'utilisation de ce modèle a permis en outre d'étudier des facteurs environnementaux co-carcinogènes, comme le sel, la carence en acide ascorbique mais aussi de mettre en évidence des facteurs liés à l'hôte et liés à la bactérie. Pour les facteurs liés à l'hôte, on s'est ainsi aperçu que la fréquence de survenue de l'adénocarcinome induit par la même souche bactérienne était hautement variable suivant la lignée animale. Ainsi dans une équipe, un cancer gastrique était obtenu au bout de 62 semaines chez 37 % des animaux infectés alors que dans une autre équipe avec une autre lignée animale, seulement 4 % des animaux faisaient un cancer.

Une autre étude a démontré une faible incidence des cancers gastriques en l'absence d'exposition simultanée à un carcinogène, tel le N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) [22]. Récemment il a permis de montrer que l'infection par HP induisait dès les 6ème et 12ème semaines une hypochlorhydrie associée à une hypergastrinémie, sans atrophie muqueuse concomitante [23]. Le rôle de l'IL-1, dans cette hypocrétion

gastrique acide était fortement suggéré par la mise en évidence d'une augmentation du taux des ARNm d' IL-1, dans la muqueuse et de la réversibilité des anomalies sécrétoires après injection intra-péritonéale de l'IL-1ra [23]. Ce modèle animal a permis aussi de mettre en évidence le rôle de l'îlot de pathogénicité Cag dans la carcinogénèse [24].

Données physiopathologiques (figure n° 2)

Figure 1 : Schéma physiopathogénique de l'implication de l'HP dans l'adénocarcinome gastrique (Source : www.erudit.org)



Il existe deux profils évolutifs de la gastrite chronique HP, la gastrite chronique antrale prédominante qui s'accompagne d'une hypersécrétion acide responsable de la maladie ulcéreuse duodénale et la gastrite diffuse ou fundique prédominante qui s'accompagne d'une hypochlorhydrie permettant ainsi la colonisation gastrique par des entérobactéries avec production de nitrosamines carcinogènes (figure n°2) [14, 25,26]. La gastrite chronique atrophique induite par HP constitue la première étape fondamentale de la séquence gastrite – atrophie – métaplasie intestinale – dysplasie – cancer (figure n°2) [27,28]. Le pouvoir pathogène de la bactérie, l'évolution propre des lésions de gastrite, et des facteurs alimentaires (excès d'apport en sel, diminution de la consommation de légumes et de produits frais à action anti-oxydante...) interviennent à des degrés divers tout au long du processus de cancérogenèse gastrique [27,29]. Au Japon, le risque relatif de survenue du cancer gastrique compliquant une gastrite atrophique est multiplié par 4 en présence de HP et celui d'un cancer gastrique superficiel est multiplié par 5 [27]. Les cancers de type diffus plus que d'autres formes de cancer sont associés à HP [10]. Le risque relatif d'un cancer diffus est de 8, celui d'une forme différenciée intestinale de 3 à 4.

L'inhibition sécrétoire dans le fundus serait due à la libération

de cytokines telles que le TNF α et l'interleukine Ib, conséquence de la gastrite chronique. L'intensité de l'inhibition de la sécrétion acide serait donc corrélée à l'intensité de la réponse inflammatoire. Il est en effet bien démontré que les malades développant un cancer sont infectés plus volontiers par des souches bactériennes ayant des caractéristiques particulièrement pro-inflammatoires(30). C'est ainsi que les souches CagA + et VacA s1m1 + sont liées à un risque augmenté de cancer [30-33]. De plus, la réponse inflammatoire dépend de l'immunologie de l'hôte. Il a été démontré que le cancer gastrique et les lésions pré-néoplasiques entraînant une hypochlorhydrie étaient plus fréquentes chez les malades ayant un immunogénotype des cytokines pro-inflammatoires de type TH1, IL1, TNF [34,35]. L'équipe de El-Omar a été la première à montrer que ces polymorphismes favorisent chez les patients infectés par HP le développement de l'adénocarcinome gastrique et des états précancéreux: atrophie et hypochlorhydrie [36].

Dans une étude menée chez des malades colombiens et portugais, les génotypes de HP vacAs1, vacAm1, et cagA étaient significativement associés à un infiltrat inflammatoire muqueux plus intense à lymphocytes et à neutrophiles, et à des degrés plus élevés d'atrophie, de métaplasie intestinale et de lésions épithéliales [37].

Le cancer gastrique est une maladie multifactorielle. Si la bactérie représente un maillon important dans sa genèse, le type de la souche bactérienne, mais aussi les facteurs environnementaux et surtout la spécificité génétique de l'hôte sont également des facteurs qui participent au développement de ce cancer [38]. Parmi les facteurs d'environnement susceptibles de modifier le processus de cancérogenèse lié à l'infection à HP l'apport en sel peut augmenter l'intensité de la réaction inflammatoire et de la mutagénicité [38-40]. Une étude suédoise a bien montré l'effet potentialisateur d'un régime alimentaire pauvre en agents anti-oxydants [41]. De même, le rôle potentialisateur du tabac a été bien démontré [42].

Faut-il éradiquer HP pour prévenir le cancer gastrique ?

La recherche et le traitement systématiques de l'infection à HP dans le cadre de la prévention du cancer gastrique ne font pas encore l'objet d'un consensus. En fait, il existe des arguments économiques et médicaux contre l'éradication de l'infection à HP. Sur le plan économique, le traitement de 30 % de la population entraînerait de fortes dépenses. Sur le plan médical, on peut redouter le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques ainsi que les effets adverses de ces antibiotiques. Il apparaît donc logique de chercher à définir une population cible pour laquelle une éradication de l'infection à HP préventive pourrait être profitable [43,44]

Il a été démontré que le risque de cancer est en fonction de la gravité des lésions muqueuses dues à l'infection par HP : 1/100 pour ceux qui ont une gastrite chronique, 1/50 pour ceux qui ont une gastrite atrophique, 1/8 pour ceux qui ont une métaplasie intestinale [42]. Cependant certains malades ont un risque de cancer plus élevé : les apparentés du premier degré de malades ayant un cancer, les patients présentant une gastrite atrophique ou un foyer de métaplasie intestinale [45].

L'intérêt de l'éradication de l'infection à HP en cas de présence de lésions pré-néoplasiques a été démontré dans des études expérimentales mais aussi chez l'homme.

Chez l'animal : Chez la gerbille, le taux de cancer gastrique était de 65 % à la cinquantième semaine. Il était réduit à 21% chez ceux qui recevaient à la vingt et unième semaine un traitement éradicateur de l'infection à HP [46]. Dans un autre travail, une souche virulente (VacA et CagA+) de HP était inoculée à des animaux qui étaient sacrifiés 18 mois plus tard. À cette date, une atrophie gastrique, de la métaplasie intestinale, des tumeurs carcinoïdes et des adénocarcinomes était observée. L'éradication de l'infection à HP réalisée à 4 mois permettait de prévenir toutes les anomalies muqueuses. Une éradication réalisée à 8 mois prévenait la survenue des cancers alors que la métaplasie intestinale et l'atrophie persistaient chez les animaux [47].

Chez l'homme : Dans une étude ouverte japonaise comparant l'effet de l'éradication de l'infection à HP dans deux groupes de plus de 60 malades ayant subi une résection endoscopique de cancer gastrique superficiel après trois ans de suivi, aucun cancer n'a récidivé dans le groupe éradiqué versus 6 cancers sur 67 (9 %) dans le groupe non éradiqué. Parallèlement, une disparition des signes d'activité et d'inflammation était observée ainsi qu'une réduction de la sévérité de la métaplasie intestinale [48]. Pour Annibale et al, une régression de l'atrophie peut être observée dans les 6 à 12 mois qui suivent l'éradication chez environ 20 % des malades. En revanche, chez 80 % des malades, l'atrophie et la métaplasie intestinale restent inchangées ensuite [49]. Une étude multicentrique comparative randomisée réalisée en Colombie ayant inclus 976 patients, le risque relatif de régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale chez les malades éradiqués était de 8,7 (IC 95 % : [2,7-28,2]) et 5,4 (IC 95 % : [1,7-17,7]) [50]. Dans une autre étude multicentrique chinoise, 587 malades étaient randomisés pour recevoir soit un traitement anti-HP, soit un traitement par placebo. Après un an, il n'y a pas de régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. Cependant, dans le groupe témoin, il existait une accentuation des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale après 5 ans, la progression des lésions de métaplasie intestinale est freinée par l'éradication de l'infection à HP ainsi que les lésions d'atrophie [51]. D'autres études concluent à la régression partielle des lésions d'atrophie dans l'antrum, voire dans le fundus, après éradication de HP [52,53].

CONCLUSION

Si le lien de causalité entre infection par HP et adénocarcinome gastrique est bien établi, nous ne disposons pas d'études de populations apportant la preuve de l'efficacité d'un dépistage de masse et d'une éradication systématique de HP. Cependant une politique d'éradication ciblée est justifiée. Les sujets à cibler pour l'éradication de l'infection à HP appartiennent à des populations à risque : patients après traitement d'un cancer gastrique superficiel ou sujets ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique, les parents au premier degré de patients atteints de cancer gastrique et chez tous les patients présentant une gastrite atrophique ou un foyer de métaplasie intestinale.

RÉFÉRENCES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
2. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med.* 2008; 47:1077-83.
3. World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori*: Shistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to the Humans. 1994; 61:177-240.
4. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57 :51-65.
5. Prinz C, Schwendy S, Voland P. H pylori and gastric cancer: shifting the global burden. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 5458-64.
6. Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 ;12(2):181-6.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 74- 108
8. 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; 302:1302-5.
9. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perz-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaiï. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
10. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31
11. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1169-79.
12. Eslick GD, Lim LL, Chen Y, Hunt RH. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373-9.
13. *Helicobacter* and cancer cooperative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* : a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-53
14. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
15. Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001; 121:784-91.
16. The Eurohepygast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3,194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34:1672-6.
17. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992; 33: 429-33.
18. Miwa H, Go MF, Sato NS. H. pylori and gastric cancer: the Asian enigma. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97:1106-12.
19. Singh K, Ghoshal UC. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer: an Asian enigma. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1346-51
20. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:2991-9.
21. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection; induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642-8.
22. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 1998; 58:2067-9.
23. Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001; 48:765-73.
24. Ogura K, Maeda S, Watanabe T, Tada M, Kyutoku T, Yoshida H et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbils. *J Exp Med* 2000; 192:1601-10.
25. PLAGiou P, Trichopoulos D. Parental family structure, *Helicobacter pylori*, and gastric adenocarcinoma. *LoSMed.* 2007; 4:e25.
26. Muller A, Falkow S, Amieva MR. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: what can be learned by studying the response of gastric epithelial cells to the infection? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1859-64.
27. Kuipers EJ, Klinkenb-Knol EC, Vandenbroucke—Grauls, et al. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 223: 28-34.
28. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest.* 2007 ;117:60-9.
29. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 1): 3-11.
30. Pinto-Santini D, Salama NR. The biology of *Helicobacter pylori* infection, a major risk factor for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1853-8.
31. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
32. Yu J, Leung WK, Go MY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 51:480-4.
33. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping : an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680-7.
34. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121:823-9.
35. El-Omar EM, Chow WH, Rabkin CS. Gastric cancer and H. pylori : Host genetics open the way. *Gastroenterology* 2001; 121:1002-4.
36. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398-402.
37. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, et al. – *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001; 158: 647-654.
38. Rocco A, Nardone G. Diet, H pylori infection and gastric cancer: evidence and controversies . *World J Gastroenterol.* 2007 ; 13:2901-12
39. Touati E, Michel V, Thiberge JM, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003; 124:1408-19.
40. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2003; 48:475-85.
41. Serafini M, Bellocchio R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:985-91.
42. Genta RM, Rugge M. Review article : pre-neoplastic states of the gastric mucosa — a practical approach for the perplexed

- clinician. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:43-50.
43. Trautmann K, Stolte M, Miehke S. Eradication of H pylori for the prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 ; pylori the feasible way to prevent gastric cancer? New evidence and progress, but still a long way to go. *J Formos Med Assoc*. 2008 ;107:591-9.
45. Ebert MP, Malfertheiner P. Review article : Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1059-66.
46. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, et al. Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000; 60:1512-4.
47. Keto Y, Ebata M, Okabe S. Gastric mucosal changes induced by long term infection with Helicobacter pylori in Mongolian gerbils : effects of bacteria eradication. *J Physiol Paris* 2001; 95:429-36.
48. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:639-42.
49. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, et al. The long-term effects of cure of Helicobacter pylori infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1723-31.
50. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1881-8.
51. Leung WK, Sung JJ. Review article : intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1209-16.
52. Ito M, Tanaka S, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Causal role of Helicobacter pylori infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:10-6.
53. Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Nishida T, Komori M, Yasumaru M, Ishii S, Sasayama Y, Kawano S, Hayashi N. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer: underlying molecular and cellular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1671-