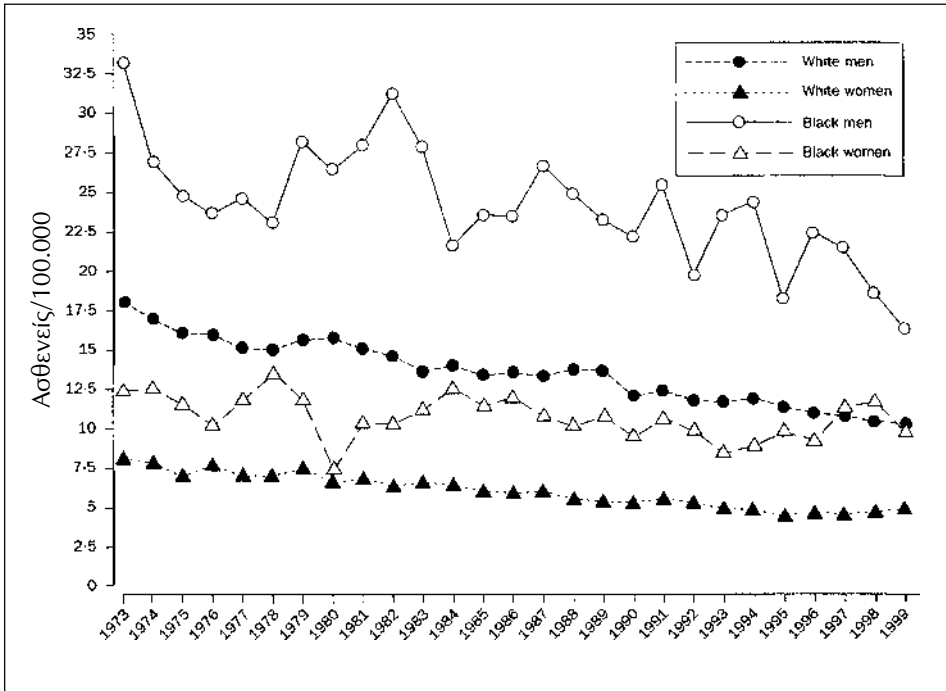


Κλινικά δεδομένα

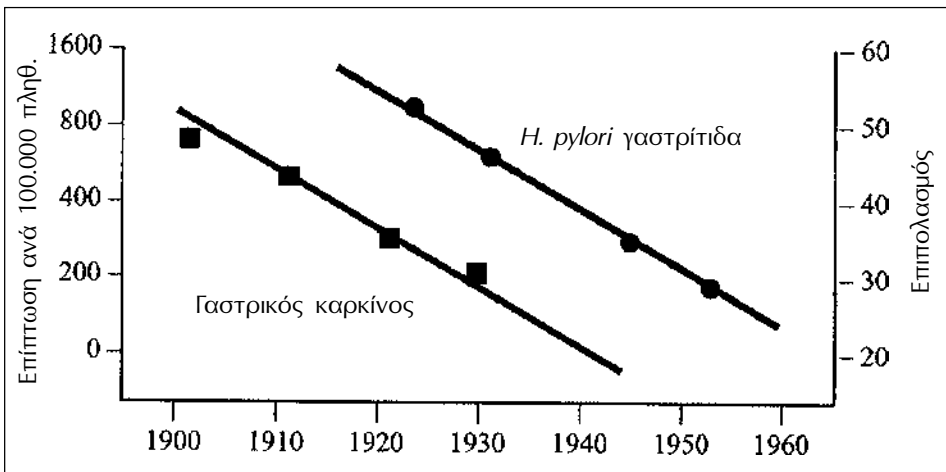
Σωτήριος Γεωργόπουλος

Ο γαστρικός καρκίνος είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος σε παγκόσμια κλίμακα με 870.000 νέες περιπτώσεις, και 650.000 θανάτους κατ' έτος. Συνιστά τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο (μετά τον καρκίνο του πνεύμονος) (WHO Cancer Report, 2003). Δυστυχώς, στην πλειονότητα των περιπτώσεων στις δυτικές χώρες (80-90%) ο γαστρικός καρκίνος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και εμφανίζει εξαιρετικά φτωχή πρόγνωση (30% επιβίωση σε 1 έτος και μόλις 10% στην 5ετία) (American Cancer Society, 2004).¹ Το ευχάριστο είναι ότι η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου εμφανίζει σταδιακή μείωση, στις δυτικές χώρες, τις τελευταίες δεκαετίες (National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics, 2002) (Σχήμα 1).² Η μείωση αυτή οφείλεται βεβαίως σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (συντήρηση τροφών σε ψυγεία και όχι στην άλμη, βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου του πληθυσμού), αλλά σχετίζεται πιθανά και με την παράλληλη μείωση της συχνότητας της λοίμωξης από *H. pylori* στους δυτικούς πληθυσμούς, κατά την ίδια χρονική περίοδο (Σχήμα 2).³ Η μείωση του επιπολασμού του *H. pylori* και ειδικότερα των cagA+ στελεχών του μικροβίου αναμένεται να συνεχισθεί καθ' όλη τη διάρκεια του τρέχοντος αιώνα με μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα την παραπέρα μείωση της επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου.^{4,5} Αντίθετα η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου που εντοπίζεται στην καρδιά του στομάχου εμφανίζει αύξηση

Δ/ντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Όμιλος Ιατρικού Αθηνών, Νοσοκ. Π. Φαλήρου



Σχήμα 1. Σταδιακή μείωση της επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου.



Σχήμα 2. Παράλληλη μείωση επίπτωσης γαστρικού καρκίνου και επιπολασμού *H. pylori*.

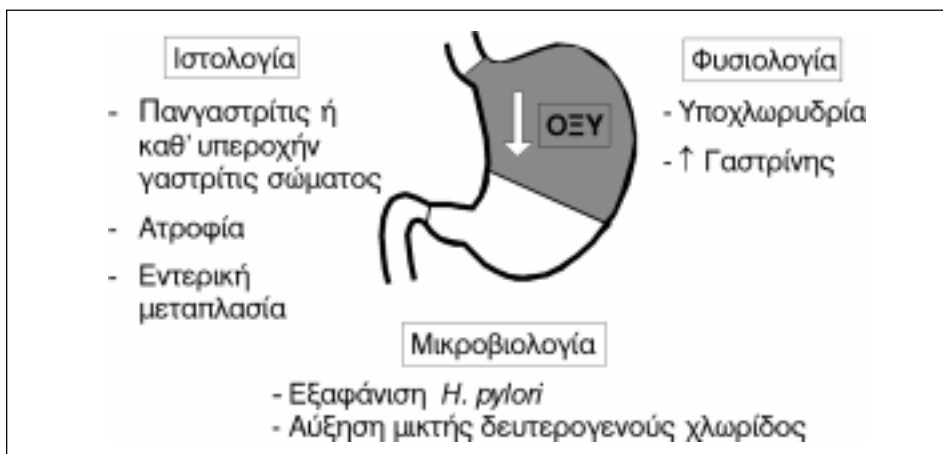
τις τελευταίες δεκαετίες, ανάλογη με αυτήν του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου.⁶

Σχέση *H. pylori* και γαστρικού καρκίνου

Οι πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο γαστρικός καρκίνος της καρδιακής μοίρας δεν σχετίζεται με τη λοίμωξη από *H. pylori*, αντίθετα με το γαστρικό καρκίνο μη-καρδιακής εντόπισης που εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.⁷ Μάλιστα, το *H. pylori*, εμφανίζει παρόμοια ισχυρή συσχέτιση τόσο με τον εντερικού όσο και με το διαχύτου τύπου γαστρικό καρκίνο. Από τις μελέτες αυτές φαίνεται ότι οι ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη διατρέχουν 6 τουλάχιστον φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης, μη-καρδιακής εντόπισης γαστρικό καρκίνο έναντι των *H. pylori* αρνητικών ατόμων. Με βάση τα δεδομένα των οροεπιδημιολογικών μελετών το *H. pylori* έχει χαρακτηριστεί από την αρμόδια επιτροπή (IARC) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), ως κλάσεως 1 καρκινογόνος παράγοντας για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.⁸

Παράγοντες κινδύνου

Σε πρόσφατη, προοπτική, κλινική μελέτη, με μέσο όρο παρακολούθησης 7, 8 έτη, οι Uemura και συν. διαπίστωσαν ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου μόνο στους *H. pylori*+ ασθενείς (2,9% έναντι 0% σε *H. pylori*-, $p < 0,001$).⁹ Από την ίδια μελέτη προκύπτει επίσης ότι η παρουσία σοβαρής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας, πανγαστρίτιδος και καθ' υπεροχήν γαστρίτιδος του σώματος, συνδέονται με αύξουσα τάξη του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου (5, 6, 16 και 35 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερο κίνδυνο). Το γεγονός αυτό δείχνει ότι υπάρχει συγκεκριμένος φαινότυπος της γαστρίτιδος από *H. pylori*, με ιστολογικές βλάβες (ατροφία, εντερική μεταπλασία, πανγαστρίτιδα ή γαστρίτιδα σώματος) που συνδέονται από αντίστοιχες αλλαγές στη φυσιολογία (υποχλωρυδρία, αύξηση γαστρίνης) και στη μικροβιολογία (εξάλειψη *H. pylori*, αύξηση μικτού τύπου β' γενούς χλωρίδος) του στομάχου και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου (Εικόνα 1).¹⁰ Η τελική έκβαση της λοίμωξης από *H. pylori* και η εξέλιξη προς φαινότυπο που προδιαθέτει σε ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου εξαρτάται από την αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων (μικροβιακοί, περιβαλλοντικοί και γονιδιακοί παράγοντες του ξενιστού).¹¹



Εικόνα 1. Φαινότυπος γαστρικού καρκίνου.

Μικροβιακοί παράγοντες

Από τους παράγοντες αυτούς, περισσότερο έχει μελετηθεί η πρωτεΐνη *cagA* που χαρακτηρίζει τα λοιμοτοξικά στελέχη του *H. pylori*. Τα στελέχη αυτά φαίνεται ότι συνδέονται με αυξημένη επίπτωση ατροφικής γαστρίτιδος, σοβαρή γαστρίτιδα του σώματος και υποχλωρυδρία, διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης, και τέλος αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πεπτικού έλκους και γαστρικού καρκίνου.^{12,13}

Πρόσφατη μετα-ανάλυση των σχετικών μελετών δείχνει ότι η παρουσία *cagA* διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης μη-καρδιακής αιτιολογίας γαστρικό καρκίνο έναντι των μη λοιμοτοξικών στελεχών του *H. pylori* (OR:2,01, 95% CI 1,2 – 3,3).¹⁴ Ο κίνδυνος αυτός είναι πιθανά υποεκτιμημένος δεδομένης της ετερογένειας που παρουσιάζουν τα *cagA*+ στελέχη του *H. pylori* ως προς τη βιολογική τους συμπεριφορά, ανάλογα με τη φυλογενετική τους προέλευση (ασιατικού ή δυτικού τύπου στελέχη)¹⁵⁻¹⁷ ή την ικανότητά τους να φωσφορυλιώνονται σε πολλαπλές θέσεις του μορίου τους (αριθμός θέσεων φωσφορυλίωσης, EPIYA).^{18,19}

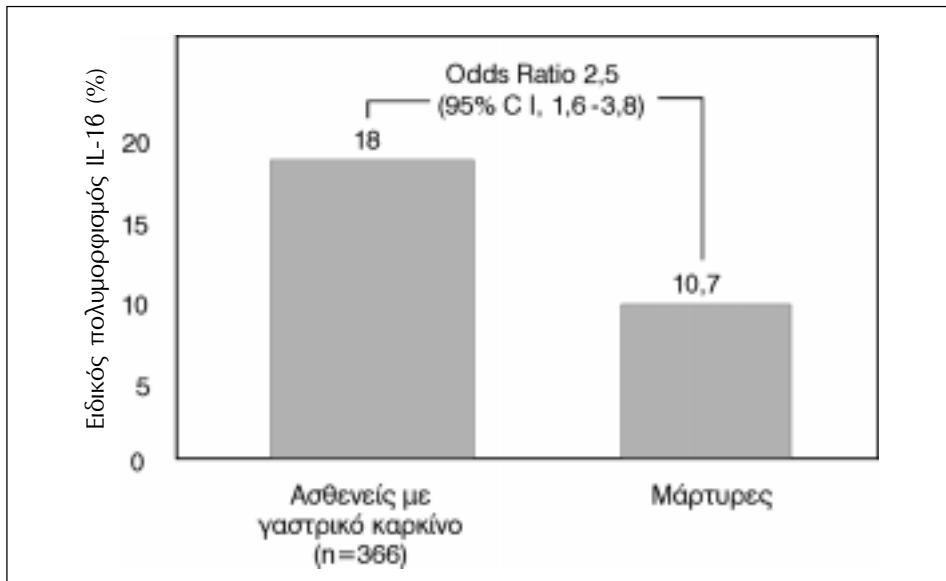
Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και νιτρώδη και χαμηλής περιεκτικότητας σε φρούτα και αντιοξειδωτικούς παράγοντες (βιταμίνη C) προδιαθέτει σε ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.^{20,21} Επιπλέον, δίαιτα χαμηλής πε-

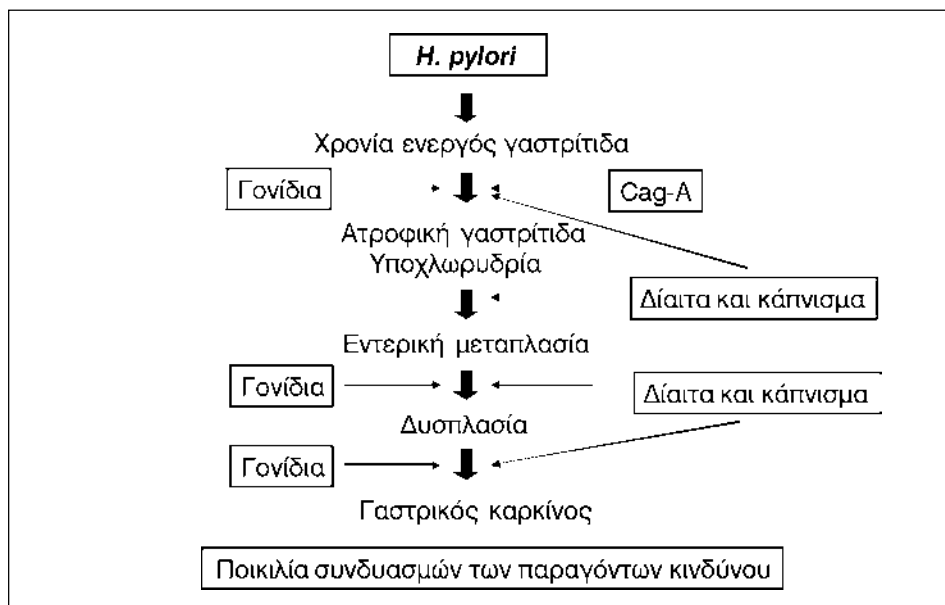
ριεκτικότητα σε φρούτα και βιταμίνη C συνδέεται με 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε *H. pylori* + ασθενείς.²² Επίσης, το κάπνισμα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.²³ Ο συνδυασμός καπνίσματος και *H. pylori* λοίμωξης υπερδεκαπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.²⁴

Γονιδιακοί παράγοντες

Περισσότερο έχει μελετηθεί το γονίδιο της IL-1β, κυτταροκίνης με ισχυρή αντιεκκριτική δράση που αυξάνεται στη γαστρίτιδα από *H. pylori*.²⁵ Έχει παρατηρηθεί ότι οι διάφοροι πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-1β και του υποδοχέα της IL-1β-R συνδέονται με διαφορετική προφλεγμονώδη δραστηριότητα και διαφορετικό βαθμό υποχλωρυδρίας. Έτσι λοιπόν, ο ειδικός πολυμορφισμός της IL-1β (IL-1β 31 C/C) συνδέεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υποχλωρυδρίας σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο και σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου (Σχήμα 3).²⁶ Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ειδικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και παραγόντων (TNFα, LT-α, IL-10, iNOS) που εμπλέκονται στη γαστρίτιδα από *H. pylori*, αυξάνουν



Σχήμα 3. Πολυμορφισμός γονιδίου IL-1β και κίνδυνος γαστρικού καρκίνου.



Σχήμα 4. Γαστρική καρκινογένεση.

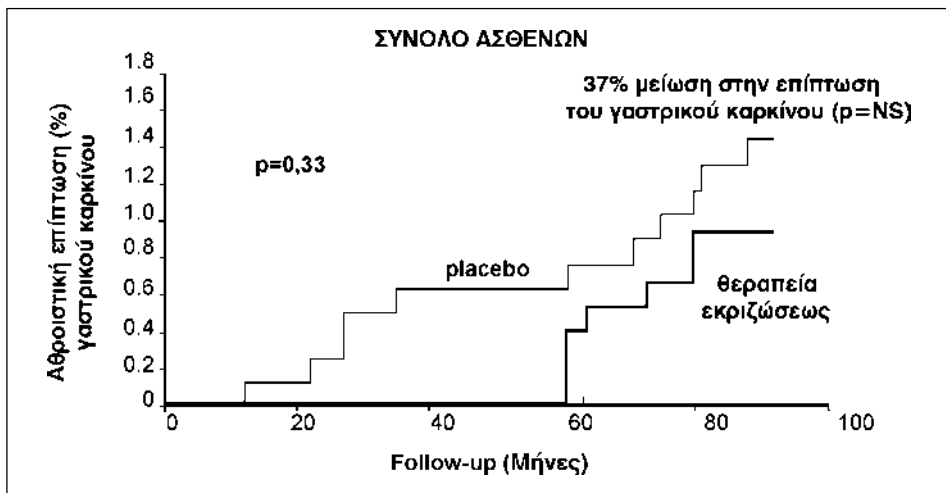
τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός συνδυασμοί των γονοτύπων υψηλού κινδύνου.²⁷ Τέλος, οι Figueiredo και συν. μελετώντας συνδυασμούς λοιμοτοξικών γονοτύπων του *H. pylori* με υψηλού κινδύνου γονοτύπους του ξενιστού, κατέληξαν στον προσδιορισμό υποομάδων ασθενών με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.²⁸ Φαίνεται λοιπόν ότι στην πολύπλοκη διαδικασία της γαστρικής καρκινογένεσης, που αρχίζει από τη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα από *H. pylori* και καταλήγει στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου συμβάλλει ένα σύνολο παραγόντων του μικροβίου, του περιβάλλοντος και κυρίως του ξενιστού. Η ποικιλία των μεταξύ τους συνδυασμών προσδιορίζει και τον ακριβή κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου (Σχήμα 4). Από τους παράγοντες αυτούς μπορούν επί του παρόντος να ελεγχθούν οι διαιτητικοί παράγοντες και το κάπνισμα και βεβαίως μπορεί αποτελεσματικά να θεραπευθεί και η λοίμωξη από *H. pylori*.

Εκρίζωση *H. pylori* και πρόληψη γαστρικού καρκίνου

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* αποκαθιστά την έκκριση του γαστρικού οξέος σε ασθενείς με υποχλωρυδρία,^{29,30} ελαττώ-

νει το βαθμό της ατροφίας και μειώνει την έκταση της εντερικής μεταπλασίας (IM)^{31,32} και τέλος προλαμβάνει την εξέλιξη της IM παρόλο που δεν την εξαλείφει.³³ Επιπλέον, τρεις προοπτικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες από την Ασία, δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* προστατεύει τους ασθενείς με αδενώματα του στομάχου ή πεπτικό έλκος από την εξέλιξη προς γαστρικό καρκίνο,^{34,35} και τους ασθενείς με προηγούμενη ενδοσκοπική αφαίρεση πρώιμου γαστρικού καρκίνου (EMR) από την *de novo* ανάπτυξη.³⁶

Τέλος, στη μόνη μέχρι σήμερα προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, οι Wong και συν. δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori*, σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για γαστρικό καρκίνο, δεν υπερέχει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό της θεραπείας με εικονικό φάρμακο ως προς το ποσοστό ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.³⁷ Παρόλ' αυτά, στην ομάδα που έλαβε θεραπεία εκρίζωσης υπήρξε αριθμητική μείωση των γαστρικών καρκίνων κατά 37% (Σχήμα 5). Επίσης, η επιμέρους ανάλυση έδειξε ότι η εκρίζωση του *H. pylori* μηδένισε την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου στους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αλλοιώσεις στην αρχή της μελέτης. Τα ευρήματα αυτά ενισχύονται από τα δεδομένα πρόσφατης προοπτικής μελέτης, από την Ιαπωνία, με εννεαετή παρακολούθηση των ασθενών, όπου διαπιστώνεται ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου μόνο στο 1,1% των περιπτώσεων με προηγούμενη εκρίζωση του *H. pylori*. Όλοι οι ασθενείς που ανέπτυξαν γαστρικό καρκίνο (20) είχαν διαπι-



Σχήμα 5. Εκρίζωση *H. pylori* και πρόληψη γαστρικού καρκίνου.

στωμένη σοβαρή ατροφία του σώματος του στομάχου πριν από την εκρίζωση του *H. pylori*.³⁸

Συμπεράσματα

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παρά τη μείωση της επίπτωσης, που εμφανίζει, τις τελευταίες δεκαετίες, στους δυτικούς πληθυσμούς. Το *H. pylori* είναι ο κύριος παράγων έναρξης (initiation) και εξέλιξης (promotion) της νεοπλασματικής αλληλουχίας που οδηγεί στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου. Η αλληλεπίδραση του μικροβίου με τα γονίδια του ξενιστού (π.χ. IL-1β) και παράγοντες του περιβάλλοντος (δίαιτα, κάπνισμα) προσδιορίζει το μέγεθος του σχετικού κινδύνου. Δυστυχώς, άγνωστο παραμένει το σημείο “μη επιστροφής” (point of “no return”) των ιστολογικών και γονιδιακών μεταβολών.³⁹ Φαίνεται, ότι η εκρίζωση του *H. pylori* ωφελεί περισσότερο όσο πιο πρώιμα συμβαίνει στην εξελικτική αλληλουχία της γαστρικής καρκινογένεσης. Πάντως, τα επιστημονικά δεδομένα δε φαίνεται να ευνοούν, επί του παρόντος, την εφαρμογή μαζικού ελέγχου και θεραπείας του *H. pylori* στο γενικό πληθυσμό (screen and treat) για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου.^{39,40}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society. What are the key statistics for stomach cancer? Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_what_are_the_key_statistics_for_stomach_cancer_40.asp?sitearea=. Accessed August 12, 2004.
2. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results: incidence, stomach cancer. http://www.seer.cancer.gov/faststats/html/inc_stomach.html. Accessed July 12, 2002.
3. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer: Western countries. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:579-592, v-vi.
4. Bhattacharya I. US prevalence of *Helicobacter pylori* may plummet in next century. *Lancet*. 1999;353(9167):1859.
5. Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, et al. Evidence that cagA(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than cagA(-) strains. *Gut*. 2002;50:295-298.
6. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-333.

7. 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.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Schistosome, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: IARC Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 61. Lyon, France: IARC; 1994. Available at: <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol61/m61-3.htm>. Accessed August 12, 2004.
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
10. McColl KE, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:687-703.
11. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. A new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005;128:1567-1578.
12. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-2115.
13. Blaser MJ. The interaction of cag⁺ *Helicobacter pylori* strains with their hosts. In: RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. *Helicobacter pylori*, basic mechanisms to clinical cure 1998. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic, 1998:27-32.
14. Huang IQ, Zheng GF, Sumanak K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
15. Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the cagA gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. *J Clin Microbiol* 1998;36:2258-2263.
16. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, et al. Correlation between variation of the 3' region of the cagA gene in *Helicobacter pylori* and disease outcome in Japan. *J Infect Dis* 2002;186:1621-1630.
17. Azuma T, Ohtani M, Yamazaki Y, Higashi H, Hatakeyama M. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer [letter]. *Gastroenterology* 2004;126:1926-1927.
18. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, Hatakeyama M. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor cagA is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14428-14433.
19. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas Rj, Limb MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of cagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2004;127:514-523.
20. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al, for the European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996;25:494-504.
21. Chyou PH, Nomura AM, Hankin JH, Stemmermann GN. A case-cohort study of diet and stomach cancer. *Cancer Res* 1990;50:7501-7504.

22. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by cagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-791.
23. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2003;107:629-634.
24. Siman JH, Forsgren A, Berglund G, Floren CH. Tobacco smoking increases the risk for gastric adenocarcinoma among *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:208-213.
25. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001;48:743-7.
26. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer [published correction appears in *Nature*. 2000;412:99]. *Nature* 2000;404:398-402.
27. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124:1193-1201.
28. 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 Nalt Cancer Inst* 2002;94:1680-1687.
29. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15-24.
30. Gutierrez O, Melo M, Segura AM, Angel A, Genta RM, Graham DY. Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664-668.
31. Ley C, Mohan P, Guarner J, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:4-10.
32. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1923-1932.
33. Leung WK, Lin S-R, Ching JYL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-9.
34. Saito K, Arai K, Mori M, Kobayashi R, Ohki I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:27-32.
35. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradication *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037-1042.
36. Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:819-827.

37. 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.
38. Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1121-1126.
39. Hunt RH. Will eradication of *Helicobacter pylori* infection influence the risk of gastric cancer? Am J Med 2004;117:86S-91S.
40. Forman D, Graham DY. Review article: impact of *Helicobacter pylori* on society: role for a strategy of search and eradicate. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(Suppl 1):17-21.