

---

## Αντιμετώπιση

Σωτήριος Γεωργόπουλος<sup>1</sup>, Ηλίας Ξηρουχάκης<sup>2</sup>

Η λοίμωξη από *H. pylori* αποτελεί την κύρια αιτία για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου και χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματος του στομάχου<sup>1,2</sup> ενώ πρόσφατα έχει πιθανολογηθεί η συσχέτιση της λοίμωξης με εξωγαστρικές νεοπλασίες, όπως τα αδενώματα και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ο καρκίνος του πνεύμονα και ο καρκίνος του παγκρέατος.<sup>3-6</sup> Παρόλο όμως που η συσχέτιση της λοίμωξης από *H. pylori* με το γαστρικό καρκίνο είναι τεκμηριωμένη, η μαζική θεραπεία του μικροβίου για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου ούτε εφικτή είναι (αφού >50% του πληθυσμού της γης επωάζει τη λοίμωξη) ούτε πιθανά εκμηδενίζει το σχετικό κίνδυνο.<sup>7</sup> Αντίθετα πολύ ενθαρρυντικά είναι τα δεδομένα από την εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα του στομάχου όπου η εκρίζωση του μικροβίου αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής.<sup>8</sup>

### Εκρίζωση *H. pylori* και αντιμετώπιση των γαστρικών προνεοπλασματικών βλαβών

Σήμερα είναι γνωστό ότι η γαστρική καρκινογένεση αποτελεί μία πολυπαραγοντική, πολυσταδιακή διαδικασία η οποία αρχίζει με τη χρόνια ενεργό φλεγμονή που προκαλεί στο γαστρικό βλεννογόνο η λοίμωξη από *H. pylori*, εξελίσσεται βραδέως μέσω των προνεοπλασματικών σταδίων της γαστρικής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας και τελικώς καταλήγει στη σταδιακή αποδιαφοροποίηση των

---

<sup>1</sup>Διευθυντής, Γαστρεντερολογική Κλινική, Ιατρικό Π. Φαλήρου, <sup>2</sup>Επιμελητής, Γαστρεντερολογική Κλινική, Ιατρικό Π. Φαλήρου

γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων (αυτόχθονων ή προερχόμενων από το μυελό των οστών) και στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.<sup>9,10</sup> Μερικοί συγγραφείς διατείνονται ότι η παρουσία σοβαρής χρόνιας γαστρίτιδος του σώματος αποτελεί από μόνη της τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, ανεξάρτητα από την εξέλιξη μέσω της αλληλουχίας των προνεοπλασματικών βλαβών.<sup>11,12</sup> Όμως, η παρουσία χρόνιας καθ'υπεροχήν γαστρίτιδος του σώματος (corpus-predominant gastritis) εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την ταυτόχρονη παρουσία πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδος.<sup>13</sup> Συνεπώς η πρόληψη ή/και θεραπεία των προνεοπλασματικών βλαβών μέσω της εκρίζωσης του *H. pylori* αποτελεί τη βάση για την πιθανή πρόληψη του γαστρικού καρκίνου.<sup>14</sup>

Δυστυχώς τα δεδομένα των σχετικών μελετών (prevention trials) είναι αντικρουόμενα και παραμένει αμφιλεγόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία εάν η εκρίζωση του *H. pylori* ανακόπτει την εξέλιξη των προνεοπλασματικών βλαβών προς γαστρικό καρκίνο ή ακόμη περισσότερο εάν μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή αυτών καθεαυτών των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων.<sup>14</sup> Παρ'ολαυτά, εάν εστιάσει κανείς στις προοπτικές τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες (randomised placebo-controlled trials) θα διαπιστώσει ότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών, τουλάχιστον ως προς τη γαστρική ατροφία. Οι μελέτες αυτές διαπιστώνουν ότι η αποτελεσματική εκρίζωση του *H. pylori* οδηγεί σε εξάλειψη της ενεργού γαστρίτιδος, σταδιακή ύφεση της χρόνιας φλεγμονής και στην πλειονότητα των περιπτώσεων σε υποστροφή ή και εξάλειψη της γαστρικής ατροφίας.<sup>15-24</sup>

Ακόμη, περισσότερο συγκεκριμένα είναι τα επιστημονικά δεδομένα στην περίπτωση της εντερικής μεταπλασίας. Πρόσφατη μετα-ανάλυση μιας τυχαιοποιημένης και επτά επιδημιολογικών μελετών (observational studies) δείχνει ότι η εκρίζωση του *H. pylori* οδηγεί σε υποστροφή της ατροφικής γαστρίτιδος αλλά όχι και σε υποστροφή της εντερικής μεταπλασίας.<sup>25</sup> Η εντερική μεταπλασία χαρακτηρίζεται από τους συγγραφείς ως το σημείο «μη επιστροφής» (point of "no return"), πέραν του οποίου η εκρίζωση του *H. pylori* δεν εξασφαλίζει (από μόνη της) τον ασθενή από την περαιτέρω εξέλιξη των μοριακών βλαβών και τη συνακόλουθη ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.<sup>15,16,20,26,27</sup> Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν οι πέντε μέχρι σήμερα δημοσιευμένες κλινικές μελέτες θεραπείας του *H. pylori* σε ασθενείς με προνεοπλασματικές βλάβες που παρουσιάζουν δεδομένα μέχρι το χρονικό σημείο (end point) ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Μόνο η μία, μη-τυχαιοποιημένη, εξ αυτών δείχνει στατιστικά σημαντική ωφέλεια του συνόλου των ασθενών από την εκρίζωση του *H. pylori*.<sup>26</sup> Αντίθετα, οι μεγαλύτερες από τις σχετικές μελέτες αλλά και πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα, δείχνουν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* είναι επωφελής όσο νωρίτερα εφαρμόζεται στην αλληλουχία των προνεοπλασματικών βλαβών (πριν δηλαδή την εμφάνιση εντερικής μεταπλασίας).<sup>16,27-29</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι όλες σχεδόν οι περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου (34/43 ή 86%) που διαπιστώθηκαν σε αυτές τις προοπτικές μελέτες, αναπτύχθηκαν σε ασθενείς που είχαν, πριν την εκρίζωση του *H.*

*pylori* εντερική μεταπλασία ή δυσπλασία.<sup>14</sup> Όμως η ερμηνεία των δεδομένων αυτών πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική διότι πρόκειται για αλλοιώσεις οι οποίες είναι εστιακές, εμφανίζουν διάφορους τύπους, έκταση και βαρύτητα και εξελίσσονται με αξιοσημείωτη βραδύτητα, συνεπώς και η παρακολούθηση των ασθενών θα πρέπει να είναι πολυετής, ο δε σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου θα πρέπει να εκτιμηθεί σε ακόμη μεγαλύτερο βάθος χρόνου και όχι μόνο την πρώτη 5/ετία μετά την εκκρίζωση του *H. pylori*. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται στις μελέτες με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (5 – 12 έτη) που δείχνουν υποχώρηση τόσο της ατροφίας όσο και της εντερικής μεταπλασίας μετά την εκκρίζωση του *H. pylori* και μάλιστα σε βαθμό ανάλογο με το τετράγωνο του χρόνου παρακολούθησης.<sup>15,17,20</sup> Συνεπώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με προνεοπλασματικές αλλοιώσεις και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης για την ασφαλή εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας του *H. pylori* στην υποστροφή των αλλοιώσεων αυτών και στην πρόληψη του γαστρικού καρκίνου.<sup>30</sup> Είναι ενδεικτικό ότι σχετική μετα-ανάλυση των κλινικών μελετών που διενεργήθηκε για τις ανάγκες του πρόσφατου Ασιατικού πλαισίου ομοφωνίας για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου, έδειξε ότι η εκκρίζωση του *H. pylori* οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση [odds ratio: 0,56 (95% CI 0,4-0,8)] των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου ανεξάρτητα από τη φάση στην οποία εφαρμόζεται.<sup>31</sup> Επί του παρόντος λοιπόν το μόνο συμπέρασμα στο οποίο μπορούμε να καταλήξουμε είναι ότι η εκκρίζωση του *H. pylori* δεν αναστρέφει ή δεν εμποδίζει την εξέλιξη των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων (ιδιαίτερα της εντερικής μεταπλασίας και της δυσπλασίας) σε όλους τους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένες προνεοπλασματικές αλλοιώσεις σαν συνέπεια της χρόνιας λοίμωξης από *H. pylori* και άρα δεν εξαλείφει την ανάγκη ενδοσκοπικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών.<sup>14</sup>

### **Εκκρίζωση *H. pylori* για την πρόληψη και θεραπεία του MALT λεμφώματος**

Σήμερα είναι σαφώς τεκμηριωμένο ότι το *H. pylori* αποτελεί το σημαντικότερο αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος.<sup>32</sup> Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν οδηγίες για την πρόληψη του MALT λεμφώματος και αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι λιγότερο από το 1% των ασθενών με *H. pylori* λοίμωξη θα αναπτύξει τελικά MALT λέμφωμα<sup>33</sup> καθώς επίσης στο ότι δεν υπάρχει επί του παρόντος αξιόπιστη και κλινικά αποτελεσματική μέθοδος για την ανίχνευση των σχετικών παραγόντων κινδύνου. Εξάλλου όπως έχει φανεί η εκκρίζωση αποτελεί πολύ αποτελεσματική θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της νόσου.<sup>8,34</sup>

Απαραίτητη προϋπόθεση πριν την έναρξη οποιασδήποτε θεραπευτικής προσπάθειας αποτελεί η αναγνώριση του ιστολογικού τύπου και του βαθμού κακοήθειας του λεμφώματος. Συνεπώς μετά την αρχική διάγνωση πρέπει να επαναληφθεί η ενδοσκόπηση με σκοπό τη λήψη πολλαπλών προσανατολισμένων βιοψιών (τουλάχιστον 15 τον αριθμό) από κάθε ύποπτη εστία.<sup>35</sup> Και αυτό γιατί τα MALT λεμφώματα με λεμφα-

δενική συμμετοχή, τα λεμφώματα υψηλής κακοήθειας και το λέμφωμα των μεγάλων Β κυττάρων έχουν σαφώς χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης.<sup>35,36</sup> Έως σήμερα τα αποτελέσματα πολλών μελετών συγκλίνουν στο γεγονός ότι το αρχικό στάδιο της νόσου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση της νόσου μετά από θεραπεία εκρίζωσης.<sup>33</sup> Συνεπώς είναι απαραίτητο σε όλους τους ασθενείς να ακολουθήσει σταδιοποίηση με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, εξέταση φάρυγγα (δακτυλίου Waldeyer), αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας και έλεγχο μυελού των οστών με μυελόγραμμα και PCR.

Ανασκόπηση του 2002<sup>33</sup> που συμπεριέλαβε 24 μελέτες με 780 ασθενείς σε διάφορα στάδια της νόσου έδειξε ότι η πλήρης ύφεση μετά από επιτυχή εκρίζωση του *H. pylori* κυμαίνεται από 35-100% των ασθενών, με τις περισσότερες μελέτες να αναφέρουν ποσοστά άνω του 60%. Στην ίδια ανασκόπηση<sup>33</sup> οι συγγραφείς ανέφεραν τα αποτελέσματα και της δικής τους μελέτης, σε 120 ασθενείς με MALT λέμφωμα σταδίου I κατά Lugano,<sup>37</sup> όπου έλαβαν μόνο θεραπεία εκρίζωσης και παρακολούθηθηκαν κατά μ.ο. 48 μήνες με συνέπεια το 81% να παρουσιάσει πλήρη ύφεση, 9% μερική ύφεση και 10% μη ανταπόκριση. Επίσης τρεις πρόσφατες μελέτες από τη Γερμανία, από τις οποίες 2 ήταν προοπτικές και μία αναδρομική, με μεγάλο αριθμό ασθενών με MALT λέμφωμα πρώιμου σταδίου επιβεβαίωσαν το υψηλό ποσοστό (75%) πλήρους ανταπόκρισης μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.<sup>38-40</sup> Στις ίδιες μελέτες μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση (μ.ο. 27-75 μήνες) τα ποσοστά των ασθενών με παρατεταμένη πλήρη ύφεση ήταν απολύτως ικανοποιητικά, (56-65%) και τα ποσοστά υποτροπής αρκετά χαμηλά (3-4%). Σημαντικό επίσης ήταν ότι το ποσοστό ανεύρεσης υπολειμματικής νόσου μετά από πλήρη ύφεση έφτανε το 19% γεγονός που ενισχύει την άποψη για σχολαστική λήψη βιοψιών και συνεχή παρακολούθηση των ασθενών. Άλλη πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη,<sup>41</sup> με μακρόχρονη παρακολούθηση από 7 έως 156 μήνες (μ.ο. 65 μήνες), συμπεριέλαβε 60 ασθενείς με MALT λέμφωμα βαθμού I-II1 κατά Lugano θετικούς για *H. pylori*. Η εκρίζωση ήταν επιτυχής σε 53 ασθενείς (88%). Από αυτούς σε 42 ασθενείς παρατηρήθηκε πλήρης και μακρόχρονη ύφεση του λεμφώματος (79%). Τέλος, σε μια πολύ πρόσφατη ιαπωνική μελέτη,<sup>42</sup> 74 ασθενείς με MALT λέμφωμα σταδίου I που έλαβαν μόνο θεραπεία εκρίζωσης παρακολούθηθηκαν κατά μ.ο. 46 μήνες. Στην πρώτους 12 μήνες οι 56 ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση, οι 12 μικροσκοπική υπολειμματική νόσο, οι 2 μερική ανταπόκριση με μακροσκοπική και μικροσκοπική νόσο και οι 4 δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή. Στο τέλος της παρακολούθησης 55 από τους 56 ασθενείς διατήρησαν την ύφεση, 11 από τους 12 με μικροσκοπική υπολειμματική νόσο παρουσίασαν πλήρη ύφεση και 1 στους 2 με μερική ανταπόκριση υποχώρησε σε μικροσκοπική νόσο. Συνοψίζοντας, η επιτυχής εκρίζωση του *H. pylori* αποφέρει μεγάλα ποσοστά πλήρους ύφεσης με μακρόχρονη ανταπόκριση.

Σύμφωνα με τις ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες<sup>43</sup> για την παρακολούθηση του MALT λεμφώματος μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης συνιστάται ενδοσκοπική παρακολούθηση με λήψη πολλαπλών βιοψιών ανά 6-8 εβδομάδες έως

ότου τεκμηριωθεί ότι υπάρχει υποχώρηση της νόσου ή πλήρης ύφεση. Στη συνέχεια συνιστάται μακρόχρονη παρακολούθηση με ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών ανά 3-6 μήνες για τουλάχιστον 2 χρόνια και κατόπιν ανά έτος περίπου. Μελέτες απέδειξαν ότι κριτήρια όπως η μονοκλωνικότητα δεν αποτελούν στοιχεία ούτε για την πρώιμη διάγνωση του MALT λεμφώματος ούτε για την παρακολούθηση μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.<sup>44,45</sup> Αντίθετα η ανεύρεση χρωμοσωμικών αλλοιώσεων φαίνεται να έχει κλινική σημασία<sup>46</sup> με σημαντικότερη τη μετάθεση t(11;18) που προκαλεί την συνέκφραση των API2 και MALT1 γονιδίων, η οποία έχει βρεθεί στο 20-30% των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων<sup>47</sup> και σχετίζεται με προχωρημένου σταδίου νόσο ή με νόσο που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία εκρίζωσης, η οποία όμως σπανίως μεταπίπτει σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.<sup>48</sup> Άλλες σημαντικές μεταλλάξεις όπως η t(1;14) και t(14; 18) οι οποίες σχετίζονται με μεταθέσεις στο γονίδιο των ανοσοσφαιρινών (IGH) με συνέπεια υπερέκφραση των γονιδίων BCL-10, MALT1 και FOXP1 αντίστοιχα, έχουν μελετηθεί λιγότερο σε σχέση με την κλινική τους αξία.<sup>49</sup> Όμως, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης στους ασθενείς με μετάθεση t(14; 18).<sup>50</sup>

Στους ασθενείς που παρουσιάζουν μερική ύφεση (δηλαδή παρουσία μακροσκοπικών και μικροσκοπικών βλαβών) ή μη ανταπόκριση μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης συστήνεται κλιμάκωση της θεραπείας με χημειοθεραπευτικά σχήματα και/ή ακτινοθεραπεία και/ή χειρουργική εκτομή.<sup>33</sup> Αντίθετα η ανεύρεση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (δηλαδή μικροσκοπικών εστιών λεμφώματος) φαίνεται ότι δεν αποτελεί μείζον πρόβλημα. Αυτό φάνηκε σε πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη<sup>51</sup> που συμπεριέλαβε 108 ασθενείς με MALT λέμφωμα σταδίου I οι οποίοι μετά από επιτυχή εκρίζωση παρακολούθηθηκαν από 2 έως 144 μήνες (μ.ο. 42 μήνες) με ενδοσκόπηση και βιοψίες. Οι 35 ασθενείς (32%) παρουσίασαν μόνιμη πλήρη ύφεση και οι 67 (62%) είχαν ελάχιστη υπολειμματική η οποία παρέμεινε στάσιμη έως το τέλος της παρακολούθησης. Υποτροπή του λεμφώματος αναφέρεται σε 4 ασθενείς (5%) ενώ ένας ασθενής ανέπτυξε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας. Συνεπώς η επιλογή μιας στρατηγικής αναμονής και συνεχούς παρακολούθησης (watch and wait) προτείνεται ως ασφαλής λύση στους ασθενείς με ελάχιστη υπολειμματική νόσο αλλά βέβαια χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μακρόχρονη παρακολούθηση για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα αυτά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-672.
2. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007;136:521-538.

3. Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006;74:42-46.
4. Shmueli H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3406-3410.
5. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:937-941.
6. Ece F, Hatabay NF, Erdal N, Gedik C, Guney C, Aksoy F. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005;99:1258-1262.
7. Lee YC, Lin JT, Chen TH, Wu MS. Is eradication of *Helicobacter pylori* the feasible way to prevent gastric cancer? New evidence and progress, but still a long way to go. *J Formos Med Assoc* 2008;107:591-599.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-781.
9. Correa P. Human Gastric carcinogenesis - a multistep and multifactorial process - First American-Cancer-Society Award Lecture on Cancer-Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
10. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306:1568-1571.
11. 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.
12. Miehlike S, Hackelsberger A, Meining A, et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. *Br J Cancer* 1998;78:263-266.
13. Meining A, Morgner A, Miehlike S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:983-998.
14. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12:1-15.
15. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
16. You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
17. 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;92:1881-1888.
18. Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:245-252.
19. Ley C, Mohar A, Guarner J, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:4-10.
20. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536-1540.

21. 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.
22. Sung JJ, 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.
23. Witteman EM, Mravunac M, Becx MJ, et al. Improvement of gastric inflammation and resolution of epithelial damage one year after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1995;48:250-256.
24. Zhou L, Sung JJ, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:11-14.
25. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 2:32-38.
26. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037-1042.
27. 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.
28. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM, Jr. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2008;88:328-336.
29. Lee CW, Rickman B, Rogers AB, Ge Z, Wang TC, Fox JG. *Helicobacter pylori* eradication prevents progression of gastric cancer in hypergastrinemic INS-GAS mice. *Cancer Res* 2008;68:3540-3548.
30. Fontham ET, Correa P, Mera R, et al. Duration of exposure, a neglected factor in chemoprevention trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2465-2466.
31. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:351-365.
32. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
33. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50:19-24.
34. Chey WD, Wong BCY. American college of gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
35. DeJong D, Boot H, VanHeerde P, Hart GAM, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: Pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1466-1474.
36. Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
37. Rohatiner A, Damore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal-tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
38. Wundisch T, Mosch C, Neubauer A, Stolte M. *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Results of a 196-patient series. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2110-2114.

39. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-37.
40. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
41. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, Patti C, Di Raimondo F. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: An Italian, multicentre study. *Dig Liv Dis* 2009 (in press).
42. Terai S, Iijima K, Kato K, et al. Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:79-87.
43. de Jong D, Aleman BMP, Taal BG, Boot H. Controversies and consensus in the diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: An international survey. *Ann Oncol* 1999;10:275-280.
44. Wundisch T, Thiede C, Alpen B, Stolte M, Neubauer A. Are lymphocytic monoclonality and immunoglobulin heavy chain (IgH) rearrangement premalignant conditions in chronic gastritis? *Microsc Res Tech* 2001;53:414-418.
45. Georgopoulos SD, Triantafyllou K, Farneli M, et al. Molecular analysis of B-cell clonality in *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1616-1620.
46. Nakamura S, Ye HT, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma: a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridisation. *Gut* 2007;56:1358-1363.
47. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
48. Liu HX, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
49. Du MQ, Peng HZ, Liu HX, et al. BCL10 gene mutation in lymphoma. *Blood* 2000;95:3885-3890.
50. Nakamura S, Ye HT, Bacon CM, et al. Gastric MALT lymphoma with t(14;18)(q32;q21) involving IGH and BCL2 genes that responded to *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Pathol* 2007;60:1171-1173.
51. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56:1685-1687.