

La asociación entre *Helicobacter pylori* y neoplasias gástricas. Evidencia epidemiológica

Dra. Jeannette Guarner,* Dr. Alejandro Mohar**

* *Infectious Disease Pathology Activity, Division of Viral Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.*

** *Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Cancerología/Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México, D.F.*

Correspondencia: Dra. Jeannette Guarner, Infectious Disease Pathology Activity, Centers for Disease Control and Prevention Mailstop G32 1600 Clifton Rd, NE, Atlanta, GA 30333

Recibido para publicación: 29 de septiembre de 2000.

RESUMEN. *Helicobacter pylori (HP) produce gastritis crónica y, junto con los antiinflamatorios no esteroideos, se considera el agente etiológico de la mayoría de las úlceras pépticas. Debido a que existen numerosos estudios epidemiológicos y de patogénesis que apoyan la asociación entre infección por HP y neoplasias gástricas, la Organización Mundial de la Salud declaró, en 1994, que la infección por HP representa un carcinógeno del grupo 1 (una causa definitiva de cáncer en humanos, semejante al tabaco). En este trabajo, se revisan las evidencias epidemiológicas que han establecido al HP como posible agente causal de dos neoplasias gástricas: el adenocarcinoma de estómago y el linfoma de células B asociado a mucosas (MALT). Así mismo, se presentan resultados preliminares de un proyecto realizado en los altos de Chiapas, México, donde se estudió la disminución de lesiones preneoplásicas del adenocarcinoma gástrico un año después de haber tratado la infección por HP.*

Palabras clave: *Helicobacter pylori, adenocarcinoma, linfoma, "MALT", adenocarcinoma gástrico.*

SUMMARY. *Helicobacter pylori (HP) causes chronic gastritis and, together with non-steroidal anti-inflammatory drugs, is considered the most frequent etiologic agent of peptic ulcer. Since there are numerous epidemiologic and pathogenesis studies that demonstrate an association between infection by HP and gastric neoplasias, the World Health Organization declared, in 1994, HP infection a Group 1 carcinogen (a definitive cause of human neoplasias, similar to tobacco). This article reviews the epidemiological evidence supporting the association between HP infection and two gastric neoplasias: adenocarcinoma and B cell lymphoma associated to mucosas (MALT). This article also presents preliminary results of a project performed in the mountainous region of Chiapas, Mexico, in which the decrease of precancerous gastric lesions were studied one year after treatment for HP infection.*

Key words: *Helicobacter pylori, adenocarcinoma, "MALT", stomach cancer.*

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (HP) fue aislada de la mucosa gástrica en 1982.¹ Esta bacteria produce gastritis crónica y se considera el agente etiológico más frecuente de la úlcera péptica y un cofactor importante en el desarrollo de neoplasias gástricas.²⁻⁴ Es conocido que las células inflamatorias liberan gran cantidad de radicales libres que pueden dañar los ácidos nucleicos produciendo mutaciones.⁵ Así mismo, la inflamación afecta el proceso de reparación al causar proliferación celular lo que puede promover la selección de clones mutantes altamente resistentes.^{5,6} Se postula que la inflamación crónica de la mucosa gástrica predispone a una persona al desarrollo

de cáncer, tal como se ha documentado en colitis ulcerativa y cáncer de colon.

Desde el punto de vista epidemiológico, existe un estrecho paralelismo entre las tasas de infección por HP y las de cáncer gástrico. La prevalencia de infección varía de acuerdo a la región estudiada; en países industrializados la tasa de infección es mucho menor que en países pobres y en vías de desarrollo. Por otra parte, durante el último siglo la frecuencia de la infección ha disminuido con la mejoría de condiciones socioeconómicas, lo que conlleva a mejores condiciones sanitarias y reduce el riesgo de transmisión.⁷ Sin embargo, la morbilidad asociada a esta bacteria es aún muy alta: la úlcera péptica afecta a millones de personas cada año y el cáncer de

estómago es una de las principales causas de muerte en el mundo. En México, el adenocarcinoma gástrico es la segunda causa de muerte en pacientes por cáncer, con más de 5,000 fallecimientos anuales.⁸

En 1994, la Organización Mundial de la Salud declaró que la infección por HP representa un carcinógeno tipo I, una causa definitiva de cáncer en humanos, ya que existen numerosos estudios epidemiológicos, además de modelos experimentales, que apoyan la asociación entre infección por HP y neoplasias gástricas. En este trabajo, se revisan brevemente las evidencias epidemiológicas que han establecido al HP como posible agente causal de dos neoplasias gástricas: el adenocarcinoma de estómago y el linfoma de células B asociado a mucosas (MALT).

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

El término adenocarcinoma de estómago se refiere a neoplasias malignas derivadas de las células epiteliales de la mucosa. Estas neoplasias pueden ser precedidas años antes de lo que se conoce como lesiones preneoplásicas que incluyen atrofia, metaplasia intestinal y displasia. Existen varios tipos de adenocarcinoma gástrico, por lo que es importante conocer las diversas clasificaciones debido a que no todos los tipos tienen el mismo grado de asociación con infección por HP. Estos tumores se pueden clasificar de acuerdo con su localización en dos grupos, aquellos distales al cardias, y los que surgen de la región del esfínter esófago-gástrico. Desde el punto de vista histológico estas neoplasias pueden ser clasificadas, de acuerdo con su grado de diferenciación, en tipo intestinal (aquellos que semejan la formación del epitelio glandular) y difusos (sin formación glandular). La asociación entre infección por HP y adenocarcinoma es más alta con aquellas neoplasias distales al cardias, ya sea en el cuerpo o el antro gástrico.

La correlación entre la prevalencia de anticuerpos anti-HP y cáncer gástrico es de aproximadamente 40%. Un estudio realizado en 46 comunidades de China encontró que la seroprevalencia de anticuerpos anti-HP era mayor para cáncer gástrico comparada con otras neoplasias.⁹ Por otra parte, el grupo Eurogast hizo un estudio similar en 13 países.¹⁰ En él se encontró una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad por cáncer gástrico y anticuerpos anti-HP con cierta variabilidad entre países que parece depender de su grado de industrialización. Por ejemplo, en Dinamarca y Estados Unidos la prevalencia de infección y cáncer de estómago fue baja. Sin embargo, destacaron discrepancias en-

tre el grado de industrialización, la mortalidad por adenocarcinoma gástrico y la prevalencia de infección por HP, ya que en Japón tanto la prevalencia de la infección como del cáncer fue alta, mientras que en Argelia fue baja. Por lo que se concluye que la infección por HP es un cofactor importante más no único para que suceda el cáncer de estómago.

El objetivo principal de estudios de casos y controles es evaluar si la presencia de HP y otros factores asociados a la enfermedad como la dieta y el tabaco son más frecuentes en pacientes con cáncer gástrico que en testigos. Al hacer metaanálisis compilando estudios de cohortes se concluye que aquellos pacientes con infección por HP tienen dos veces el riesgo de tener cáncer de estómago (generalmente de tipo intestinal) comparado con controles.¹¹⁻¹⁵ Esta asociación se mantiene en estudios que correlacionan la presencia de HP con lesiones preneoplásicas, como metaplasia intestinal.¹⁶

Las mayores evidencias epidemiológicas que apoyan la asociación HP y cáncer gástrico, se derivan de estudios de casos y controles, anidados en una cohorte. Estos estudios demostraron la presencia de infección años antes de que el paciente desarrollara la neoplasia. Esto fue posible mediante serología para HP en especímenes almacenados en bancos de sueros y donados por voluntarios sanos. Esta metodología permite una mejor selección en el tipo de controles que se requieren para demostrar esta asociación. Con excepción de uno de estos estudios anidados en una cohorte,¹⁷ se ha demostrado que una persona portadora de HP tiene de 3 a 8 veces mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma (tipo intestinal o difuso) localizado fuera de la región del cardias al compararlos con individuos no infectados con HP.^{3,18-25} Pese a que las poblaciones estudiadas fueron distintas tanto geográficamente como de grupo étnico, los resultados fueron congruentes en mostrar una asociación estadísticamente significativa. Estos estudios han seguido un total de aproximadamente 500 casos durante diversos lapsos de tiempo (2 a 14 años). Es importante notar que la asociación entre infección y cáncer fue más estrecha en aquellos estudios en los que el tiempo entre la toma de muestra serológica y la aparición del cáncer fue mayor (entre 8 y 14 años), lo que apoya la hipótesis del efecto crónico de esta infección.

Dos de los grupos que realizaron estudios prospectivos reanalizaron sus datos cuando se determinó que los fenotipos de HP que expresan *cagA* y *vacA* tenían la capacidad de producir mayor reacción inflamatoria.^{4,26} De estos nuevos análisis se demostró que pacientes infectados por fenotipos *cagA* positivos tenían un riesgo

dos a tres veces mayor para tener cáncer gástrico (ya sea tipo intestinal o difuso) que pacientes con infección por otro fenotipo. El riesgo de cáncer aumenta hasta 10 veces cuando se comparan pacientes *cagA* positivos con pacientes sin infección. En uno de estos estudios se encontró que pacientes con fenotipos *cagA* negativos también tenían riesgo mayor para cáncer gástrico de tipo difuso en comparación con controles.⁴

Una forma de documentar causalidad entre infección por HP y cáncer gástrico consiste en seguir a largo plazo a una población con alta incidencia de este tipo de neoplasia y ver si ésta disminuye cuando la infección se ha erradicado en la población (a través de tratamiento o vacunación). Este tipo de investigación tiene dos limitaciones: el largo seguimiento por más de 10 años ya que el desarrollo de cáncer de estómago toma décadas y la necesidad de reclutar gran número de personas.

Una alternativa ha sido utilizar como marcador de riesgo a las lesiones preneoplásicas. Esta estrategia disminuye el tiempo de seguimiento y el número de personas a estudiar y se basa en que existe una relación estrecha entre lesiones preneoplásicas y cáncer. La relación entre lesiones preneoplásicas y cáncer varía; se ha encontrado un riesgo relativo de 104 para displasias moderadas y severas, que disminuye para atrofia (riesgo relativo de 29) y metaplasia intestinal (riesgo relativo de 17).²⁷ Utilizando como meta la disminución de lesiones preneoplásicas, un grupo en China siguió por un año a 295 pacientes que recibieron tratamiento para HP, y a 245 que recibieron placebo. En el análisis de cambios histológicos al inicio del tratamiento y después de un año (con una tasa de erradicación de la infección de 76%), se observó disminución de dos parámetros histológicos de riesgo: inflamación y metaplasia en el antro. En una escala de 3, el promedio de la intensidad de inflamación aguda en la medición basal fue de 1.92 disminuyendo a 1.13 un año después de tratamiento; la disminución en la inflamación crónica fue más notable de 1.13 a 0.01 ($p < 0.001$). La intensidad de la metaplasia intestinal en el antro cayó de 0.78 a 0.61 después de un año de tratamiento ($p = 0.014$).²⁸ Es importante notar que los dos parámetros histológicos que mejoraron a un año de tratamiento en este estudio no son aquellos con mayor riesgo de cáncer.

En diferentes regiones de México, tanto la frecuencia de infección por HP como de cáncer gástrico son variables. En comparación con otras regiones de México donde hay baja frecuencia de metaplasia intestinal y cáncer,²⁹ se ha demostrado alta incidencia de cáncer gástrico en la zona montañosa del estado de Chiapas.³⁰ Un análisis retrospectivo de lesiones preneoplásicas e in-

fección con HP en esta misma región determinó que el riesgo relativo para atrofia era de 15, para metaplasia intestinal de 5 y para displasia y/o cáncer de 4.³¹

En los altos de Chiapas, México, de 1994 a 1999 se realizó un estudio de intervención prospectivo, al azar y doble ciego. La hipótesis fue que existe reversión de lesiones preneoplásicas del cáncer gástrico, posterior a tratamiento específico contra HP. En este estudio prospectivo se encontró una alta frecuencia de personas infectadas con HP, fenotipo *cagA* positivo (80%). En el grupo de 250 sujetos elegibles se encontró que 70% tenía algún grado de atrofia y 14% metaplasia intestinal. Durante la selección de personas se detectaron dos casos con adenocarcinoma gástrico. La tasa de erradicación de HP utilizando un triple esquema de tratamiento con omeprazol, amoxiciclina y claritromicina durante una semana fue de 70%. Los resultados preliminares indicaron que a un año de seguimiento, hubo una disminución de la reacción inflamatoria; sin embargo, no hubo cambios estadísticamente significativos en la prevalencia de atrofia y metaplasia intestinal. La falta de regresión en la gravedad de las lesiones preneoplásicas puede deberse a un corto seguimiento.

A pesar de todos estos estudios, cabe señalar que menos de 1% de personas infectadas por HP, desarrolla cáncer de estómago. La infección es muy frecuente y este tumor no lo es tanto. Esto sugiere que otros factores como la presencia de irritantes en la dieta (chile y sal), cierta susceptibilidad genética, la respuesta inmune a la infección, así como la cepa de HP, condicionan el proceso carcinogénesis.³²⁻³⁴

LINFOMA GÁSTRICO

Los linfomas representan de 1 al 7% de las neoplasias de estómago, a pesar de ser ésta la localización más frecuente de los linfomas asociados a mucosas (MALT).

Las neoplasias del tejido linfoide generalmente son de células B y se clasifican en alto y bajo grado, de acuerdo con su extensión y morfología. En algunas ocasiones puede ser difícil separar, desde el punto de vista histológico, gastritis folicular intensa asociada a HP de linfoma de bajo grado. Para ello, es indispensable el uso de técnicas moleculares (citometría de flujo o reacción de polimerasa en cadena) para determinar clonalidad. Hay controversia en la literatura sobre si considerar como neoplasias a los linfomas de bajo grado asociados a la mucosa gástrica.³⁵

En comparación con los adenocarcinomas, la evidencia epidemiológica que apoya la asociación de linfomas e infección por HP es menor. En un número pequeño de

pacientes, Wotherspoon y cols. fueron los primeros en reconocer la asociación entre infección por HP, la respuesta inflamatoria de linfocitos B en forma de gastritis folicular y MALT.³⁶ Así mismo, un estudio de frecuencia de tasas realizado en una pequeña comunidad en el norte de Italia, donde la tasa de incidencia de linfoma gástrico es 13 veces mayor que en otras comunidades, encontró una prevalencia de infección por HP del 85%.³⁷ Por último, en un estudio anidado de casos y controles se observó que el riesgo a MALT asociado a la infección previa por HP fue de seis veces en comparación con personas no expuestas a HP.³⁸

La mayor evidencia de esta asociación entre HP y MALT ha sido la reversión y curación de esta neoplasia con la erradicación de esta bacteria. Varios estudios han documentado remisión o regresión total de linfomas de bajo grado al erradicar la infección por HP.³⁹⁻⁴¹ En estos estudios se ha demostrado que la remisión aparece aproximadamente 2 a 3 meses después del tratamiento. En su mayoría se trata de remisión histológica, porque en algunos pacientes se ha demostrado persistencia de la clona maligna utilizando técnicas moleculares.

Los linfomas de células B de bajo grado deben de ser tratados inicialmente con antibióticos específicos para HP; si después de un año continúan con alteraciones histológicas o moleculares se inicia tratamiento antineoplásico. Pacientes con linfoma gástrico de células B de alto grado, algunos también asociados a HP, no responden al tratamiento antibiótico y requieren ser manejados oncológicamente desde su diagnóstico.⁴²

COMENTARIO

En 1996 el número de publicaciones sobre HP excedió el de cualquier otro patógeno del tracto gastrointestinal. Sin embargo, a la fecha, los mecanismos de daño por el cual HP ocasiona cáncer aún no están totalmente definidos. Queda también por definir mejor, quién debe de recibir tratamiento y a qué edad. ¿Deben recibirlo sujetos con lesiones precursoras de cáncer gástrico? Se sugiere que la edad de infección es un cofactor para cáncer de estómago.⁴³ ¿Se justifica dar tratamiento a población pediátrica con el riesgo de desarrollar resistencia?

Finalmente, es claro que la mejoría de condiciones sanitarias y de higiene personal disminuye el riesgo de infección ¿Será accesible este cambio a corto plazo en países pobres y subdesarrollados como el nuestro?, o bien, tendremos que esperar al desarrollo de una vacuna que consolide la prevención y control de la patología gástrica asociada a esta polifacética bacteria.

REFERENCIAS

1. Marshall BJ. *History of the discovery of C pylori*. In Blaser MJ (ed): *Campylobacter pylori in gastritis and peptic ulcer disease*. New York, Igaku-Shoin, 1998; 7-23.
2. Graham DJ, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized controlled study. *N Engl J Med* 1992; 116: 705-8.
3. Forman D. *Helicobacter pylori* infection and cancer. *Brit Med Bull* 1998; 54: 71-8.
4. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
5. Murakami K, Fujoka T, Kodama R et al. *Helicobacter pylori* infection accelerates human gastric mucosa cell proliferation. *J Gastroenterol* 1996; 38: 498-501.
6. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori*-associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 36: 345-50.
7. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *Emerg Infect Dis* 1998; 12: 185-97.
8. Anuario de Mortalidad 1998, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México, 1999.
9. Forman D, Sitas F, Newell DG et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46: 608-611.
10. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362.
11. Wee A, Kang JY. The M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumor histology. *Gut* 1992; 33: 1029-1032.
12. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihela M, Seppala K. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-323.
13. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S, Tanguchi H, Yokota Y. The association of *Helicobacter pylori* with differentiated-type early gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 1841-5.
14. Huang J, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol* 1998; 114: 1169-1179.
15. Eslick GD, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma: a meta-analysis. [abstract] *Gastroenterol* 1998; 114: A592.
16. UK subgroup of the ECP-EURONUT-Intestinal Metaplasia Study Group. *Helicobacter pylori* in patients with intestinal metaplasia and in controls: a serological and biopsy study in four UK centers. *Euro J Cancer Prev* 1995; 4: 175-180.
17. Webb PM, Yu MC, Forman D et al. An apparent lack of association between *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in China. *Int J Cancer* 1996; 67: 603-607.
18. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
19. Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-1305.
20. Nomura AMY, Stemmerman GN, Chyou P, Kato I, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of Japanese-Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136.
21. Lin JY, Wang LY, Wang JT, Wang TH, Yang CS, Chen CJ. A nested case control study on the association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in a cohort of 9775 men in Taiwan. *Anticancer Res* 1995; 15: 603-606.
22. Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P et al. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142-149.

La asociación entre *Helicobacter pylori* y neoplasias gástricas

23. Siman JH, Forsgren A, Berglund G, Floren CH. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmo, Sweden. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1215-1221.
24. Watanabe Y, Kurata JH, Mizuna S et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: a nested case control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1383-1387.
25. Muñoz N, Pisani P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1097-1103.
26. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-2115.
27. You W, Li J, Blot W et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 615-619.
28. Sung JJ, Lin SR, Ching JYL, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EKW, Lau JYW, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung S. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterol* 2000; 119: 7-14.
29. Rubio CA, Jessurun J. Low frequency of intestinal metaplasia in gastric biopsies from Mexican patients: a comparison with Japanese and Swedish patients. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 491-494.
30. Halperin DC, Belgrade ME, Mohar A. Stomach cancer cluster in Mexico. *Lancet* 1988; 2: 1055.
31. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71: 297-301.
32. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramírez-Espitia A. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999; 83: 601-5.
33. López-Carrillo L, Hernández-Avila M, Dubrow R. Chili-pepper consumption and gastric cancer in Mexico. A case control study. *Amer J Epidemiol* 1994; 3: 263-271.
34. Buiatti E and 16 others. A case-control study of gastric cancer in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990; 45: 896-901.
35. Carlson S, Yokoo H, Vanaganas A. Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275: 937-9.
36. Wotherspoon AC, Ortíz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
37. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in Northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-835.
38. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271.
39. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
40. Wotherspoon AC, Doglioni C, de Boni M, Spencer J, Isaacson PG. Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994; 343: 1503.
41. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, Zamboni G, Negrini R, Buffoli F, Diss TC, Pan L, Isaacson PG. Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori* positive gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: histology, PCR or both? *Blood* 1996; 87: 1255-1260.
42. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 571-574.
43. 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.