

La gastritis crónica atrófica corporal y la edad

The corporal atrophic chronic gastritis and the age

Julián David Martínez M. MD,¹ Sandra C. Henao R. MD,² Carlos Granados MD,³

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles con 315 pacientes, a los cuales se tomaron biopsias endoscópicas del cuerpo gástrico. Según la metodología de Sydney se determinaron cambios histológicos de gastritis crónica, de su actividad, de la presencia de atrofia, de metaplasia intestinal y de infección por *Helicobacter pylori*. Mediante el análisis multivariado se encontró una asociación positiva entre la mayor edad de los pacientes y los cambios de atrofia gástrica corporal; para mayores de 65 años se determinó un OR de 3,33 (IC 95% 3,03-3,64), situación similar se observó para los cambios de metaplasia intestinal con un OR 2,97 (IC 95% 2,70-3,24).

Se observó que la infección por *Helicobacter pylori* disminuye con la edad; para menores de 40 años OR de 1,72 (IC 95% 1,60-1,84), entre los 40 y 64 años OR 0,84 (IC 95% 0,80-0,88) y para mayores de 65 años OR de 0,63 (IC95% 0,58-0,68) y se asocia fuertemente con la actividad de la inflamación gástrica OR 27,63 (IC 95% 24,63-30,63). Estos resultados son compatibles con la hipótesis que la gastritis crónica atrófica corporal es un cambio relacionado con el envejecimiento humano.

Palabras clave:

gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal, edad, *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

A study of cases and controls of 315 patients was realized. Endoscopic biopsies of the gastric body were taken. Following the Sydney methodology, histology changes of chronic gastritis, of its activity, of atrophy presence, of intestinal metaplasia and infection by *Helicobacter pylori* were studied.

Using the multivariate analysis, a positive association was found between greater age of patients and corporal gastric atrophy changes. For patients older than 65 years of age an OR of 3.33 (IC 95% 3.03-3.64) was observed. A similar situation was observed for changes of intestinal metaplasia with an OR 2.97 (IC 95% 2.70-3.24).

It was observed that the infection due to *Helicobacter pylori* decreases with age for people less than 40 years old OR of 1.72 (IC 95% 1.60-1.84), between the ages of 40 and 64 years old OR 0.84 (IC 95% 0.80-0.88), and for older than 65 years OR of 0.63 (IC 95% 0.58-0.68) and it is strongly associated with the gastric inflammation activity OR 27.63 (IC 95% 24.63-30.63). These results are compatible with the hypothesis that the corporal atrophic chronic gastritis is a change related to human aging.

Key words:

Chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, age, *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

Se define la atrofia gástrica como la pérdida de las glándulas mucosas (1). La presencia de atrofia resulta en la disminución de la secreción gástrica y se correlaciona con desarrollo de hipocloridia y acloridia lo cual aumenta el riesgo de neoplasias gástricas (2, 3). La atrofia gástrica multifocal caracteriza al tipo de gastritis que se asocia con un mayor riesgo de cáncer (4).

Existe una fuerte asociación entre la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y el carcinoma gástrico (5, 6). El OR para cáncer gástrico es de 8,85 en presencia de gastritis severa del cuerpo y de 8,04 cuando existe gastritis crónica atrófica del antro (7-9).

En pacientes con infección por *Helicobacter pylori* se encuentran prevalencias de atrofia gástrica del 50,7% y de metaplasia intestinal de 34,1% en comparación

¹ Profesor asociado, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Centro Médico Endocentro, Bogotá D.C. Colombia. Mail: jdmartinezm@yahoo.com

² Profesora asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C. Colombia.

³ Instructor asociado, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C. Colombia.

Fecha recibido: 12-12-06 / Fecha aceptado: 20-02-07

en pacientes sin infección en los cuales se encuentra 9,9% y 6,9% de incidencia de atrofia y metaplasia intestinal respectivamente (10). La infección por *Helicobacter pylori* se asocia al desarrollo de cáncer gástrico de tipos intestinal y difuso; los pacientes infectados que presentan atrofia severa acompañada de metaplasma intestinal tienen, en particular, mayor riesgo (11).

La infección por *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de cáncer gástrico no cardial de 3,7 a 18,3 y de 5,7 a 28,4 para infección por *Helicobacter pylori* Cag-A positivo (12). La gastritis crónica atrófica corporal incrementa el riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas como adenomas y adenocarcinomas; por tanto es una condición preneoplásica (13, 14).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles con pacientes remitidos al Centro Médico Endocentro, Bogotá D.C. para la práctica de una esófago-gastroduodenoscopia diagnóstica entre enero y diciembre de 2004, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento. Se tomaron cuatro biopsias endoscópicas del cuerpo gástrico (curvas mayor y menor, paredes anterior y posterior), las cuales fueron leídas de acuerdo a los criterios de Sydney (15-17). Pues el sistema de Sydney puede ser aplicado para comparar los hallazgos de gastritis crónica en diferentes grupos de pacientes, ya que se ha demostrado una adecuada concordancia entre observadores para el diagnóstico de gastritis atrófica utilizando este sistema.

Se excluyeron pacientes con consumo, en los últimos tres años, de medicamentos inhibidores de la secreción gástrica, que hubiesen recibido antibiótico-terapia (por cualquier causa) en los últimos 12 meses, que al momento del estudio recibieran corticoides, inmunosupresores, quimioterapia, radioterapia o que padecieran cualquier tipo de cáncer. Para el análisis inicial de la información se realizó estadística descriptiva. Para el análisis multivariado se relacionaron la edad de los pacientes con los hallazgos histológicos, la edad y la presencia de *Helicobacter pylori* y los cambios histológicos con la infección por éste.

RESULTADOS

Se recolectaron 315 pacientes, con edad promedio de 46,5 años, con rango de edad de 15 a 86 años. Doscientos diez (66,7%) fueron mujeres y 105 (33,3%) hombres. La distribución por grupos de edad fue menores de 40 años el 35%, entre los 40 y 64 años el 45% y mayores de 65 años el 20%.

Se informó mucosa gástrica normal en el 7% de los casos, cambios de gastritis crónica corporal en el 91% y gastropatía química (biliar) en el 2% de los pacientes. En los pacientes con gastritis crónica corporal, en 209 (66,35%) se encontró actividad inflamatoria, en 19 (6,03%) cambios de atrofia gástrica y en 15 (4,76%) hallazgos de metaplasia intestinal (diez de tipo completa y cinco de tipo incompleta o colónica).

Respecto a los hallazgos patológicos observados en las biopsias gástricas corporales, se encontró una asociación positiva entre la atrofia gástrica y la edad de los pacientes; en el grupo de menores de 40 años el OR fue de 0,09 (IC 95% 0,06-0,12), para el grupo etario entre los 40 y 64 años fue de 1,71 (IC 95% 1,59-1,83), y para los mayores de 65 años fue de 3,33 (IC 95% 3,03-3,64). Resultados similares se observaron respecto a los cambios de metaplasia intestinal con OR de 0,11 (IC 95% 0,08-0,15), de 1,86 (IC 95% 1,72-2,00) y de 2,97 (IC 95% 2,70-3,24) para los tres grupos respectivamente (tabla 1).

La actividad de la inflamación gástrica presentó un comportamiento diferente a los dos parámetros anteriores, pues no se encontró ninguna asociación o ésta fue muy débil entre los diferentes grupos de edad y la presencia de infiltración por neutrófilos polimorfos nucleares (actividad) en la mucosa corporal, para los menores de 40 años el OR fue de 1,02 (IC 95% 1,01-1,04), entre los 40 y 64 años de 1,01 (IC 95% 1,00-1,02) y para mayores de 65 años de 0,96 (IC 95% 0,94-0,98) (tabla 1).

Distribución de la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica corporal, según la edad de los pacientes (tabla 2).

En 222 pacientes (70%) se identificó en la mucosa gástrica corporal la presencia de *Helicobacter pylori*, la cual mostró un OR de 1,72 (IC 95% 1,6-1,84) para

los menores de 40 años, de 0,84 (IC 95% 0,80-0,88) para pacientes entre los 40 y 64. La infección por *Helicobacter pylori* se asoció débilmente con los cambios de atrofia gástrica corporal OR de 1,09 (IC 95% 1,05-1,12), pero de manera muy positiva con la actividad de la inflamación gástrica OR de 27,63 (IC 95% 24,63-30,63) y con cambios de metaplasia intestinal con OR de 4,74 (IC 95% 4,28-5,22) (tabla 3).

Tabla 1. Relación entre la edad de los pacientes y los hallazgos histológicos en biopsias gástricas corporales

	Gastritis crónica atrófica	Gastritis activa	Metaplasia
Edad	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
Menores de 40 años	0,09 (0,06-0,12)	1,02 (1,01-1,04)	0,11 (0,08-0,15)
De 40 a 64 años	1,71 (1,59-1,83)	1,01 (1,00-1,02)	1,86 (1,72-2,00)
65 años o más	3,33 (3,03-3,64)	0,96 (0,94-0,98)	2,97 (2,70-3,24)

Tabla 2. Distribución de la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica corporal, según la edad de los pacientes.

Edad	<i>Helicobacter pylori</i> OR (IC95%)
Menores de 40 años	1,72 (1,60-1,84)
De 40 a 64 años	0,84 (0,80-0,88)
65 años o más	0,63 (0,58-0,68)

Tabla 3. Relación de la infección por *Helicobacter pylori* con los hallazgos histológicos en el cuerpo gástrico.

	<i>Helicobacter pylori</i>		
	(+)	(-)	OR (IC 95%)
Gastritis crónica atrófica	13	6	1,09 (1,05-1,12)
Gastritis crónica activa	186	23	27,63 (24,63-30,63)
Metaplasia intestinal	11	4	4,75 (4,28-5,22)

COMENTARIOS

En países con alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, los cambios de atrofia gástrica y de metaplasia intestinal se observan en personas más jóvenes, en comparación con personas de zonas de baja prevalencia; en la China se informan atrofia y la metaplasia intestinal con edades promedio de 42,2

y 42,5 años respectivamente, en comparación con Holanda en donde la atrofia y la metaplasia intestinal se presentan en promedio a los 55,1 y 57,9 años respectivamente (18).

Otro estudio en 181 pacientes adultos, con gastritis por *Helicobacter pylori* se encontró gastritis atrófica en el 36,5% en comparación con 380 pacientes con gastritis sin *Helicobacter pylori* en los cuales se encontró atrofia en el 14,2% ($p < 0,0001$), y fue más frecuente con el aumento de la edad, ya que en el grupo de 15 a 49 años se encontró en el 10,2%, en el de 50 a 64 años en el 17,2% y en mayores de 65 años en 39,6% ($p < 0,0001$) (19).

En niños de zonas de alto riesgo para cáncer gástrico, las biopsias gástricas muestran mayor severidad en la infiltración por polimorfo nucleares, mayor infiltración estromal e intraepitelial por linfocitos, mayor depleción de moco y mayor densidad de la colonización por *Helicobacter pylori* (20).

Un estudio con 115 niños colombianos con edad promedio de 13 años determinó la presencia del *Helicobacter pylori* en el 85% y de atrofia de la mucosa antral en el 16% de ellos (21). Hallazgo similar se observó en 131 niños japoneses entre 1 y 16 años de edad con infección por *Helicobacter pylori*. Se diagnosticaron cambios de atrofia en el antro en el 10,7% y en el cuerpo gástrico de 4,3% de ellos; en comparación con 65 niños sin infección en los cuales no se detectaron cambios de atrofia mucosa ($p < 0,1$) (22).

En biopsias gástricas de 121 pacientes japoneses menores de 29 años, se observaron cambios de inflamación crónica en el 75%, de actividad inflamatoria en el 60,7% y de atrofia en el 28,6% de ellos (23).

A diferencia de la gran mayoría de estudios que han sido realizados utilizando biopsias obtenidas del antro gástrico, en el presente estudio se obtuvieron las biopsias de la región corporal, pues consideramos estudios que la presencia de inflamación crónica y de cambios de atrofia y de metaplasia intestinal en esta región son condiciones que aumentan el riesgo de padecer cáncer gástrico y que si estos cambios aumentan con la edad de las personas, el riesgo se incrementará significativamente. No observamos

cambios de atrofia o de metaplasia intestinal en ninguno de los 111 pacientes menores de 40 años. A partir de los cuarenta años de edad, ya aparecen estos cambios con OR de 1,71 (IC 95% 1,59-1,83) y de 1,86 (IC 95% 1,72-2,00) para atrofia y metaplasia intestinal respectivamente, situación que debe motivar la realización de esófago-gastroduodenoscopias en personas en este rango de edad para la detección temprana de estos cambios preneoplásicos.

A partir de los 65 años de edad la atrofia gástrica corporal es más frecuente; nosotros encontramos OR (IC 95%) de 3,33 (3,03-3,64) para la atrofia corporal y de 2,92-3,24 para metaplasia intestinal. Estos resultados son concordantes con otros de la literatura mundial. Un estudio con 252 pacientes mostró mayor grado de atrofia, de metaplasia intestinal en el cuerpo gástrico en pacientes japoneses que en ingleses con $p=0,04$ y $p<0,001$ respectivamente. Y la incidencia de cáncer gástrico es cuatro veces mayor en Japón que en el Reino Unido (24, 25). En pacientes japoneses mayores de 30 años, el OR para cáncer gástrico, calculado por regresión logística múltiple, es de 23,5 (IC 95% 6,84-0,7) (26).

En Colombia un estudio en biopsias gástricas, publicado en 2003, halló una prevalencia de 69,1% para la infección por *Helicobacter pylori* y de 30,3% para la presencia de gastritis crónica atrófica multifocal (27).

El presente trabajo encontró una cifra similar, se determinó la presencia de esta bacteria en el 70% de los casos. Se observó que la infección decreció con la edad de los pacientes; al comparar el grupo de menores de 40 años vs. el grupo de mayores de 65 años los OR (IC 95%) para la infección fueron de 1,72 y de 0,63 respectivamente.

La disminución de la infección por *Helicobacter pylori* con la edad, ha sido informada previamente y nuestros resultados concuerdan con esto. En otros países latinoamericanos como Brasil y Perú se encontraron prevalencias de infección por *Helicobacter pylori* del 63,4% (por la técnica respiratoria con urea radiomarcada) y de 49,7% (por la técnica de ureasa en las biopsias gástricas) respectivamente, cifras menores a los informes colombianos; diferencias que bien pue-

den deberse a las técnicas utilizadas por los investigadores (28, 29).

La causa más común de la metaplasia intestinal es la gastritis por *Helicobacter pylori* y la consecuencia de la metaplasia es la atrofia focal. La infección por *Helicobacter pylori* también pueden desencadenar fenómenos autoinmunes con la gastritis corporal con posterior desarrollo de metaplasia intestinal y atrofia (30).

La infección crónica por *Helicobacter pylori* es responsable de la inestabilidad genómica observada en los pacientes con gastritis crónica atrófica, su erradicación puede revertir la atrofia, metaplasia intestinal y la inestabilidad genómica (31, 32).

El presente trabajo determinó una asociación positiva entre la infección por *Helicobacter pylori* y los cambios de metaplasia intestinal los cuales aumentan con la edad de los pacientes, hallazgos que concuerdan con el aumento de riesgo de cáncer gástrico con la edad.

En un estudio realizado en Colombia, se informó un efecto benéfico post erradicación del *Helicobacter pylori*, al aumentar el OR para la regresión de la metaplasia intestinal OR 3,1 (CI 95% 1,0-9,3) y de la atrofia multifocal OR 4,8 (CI 95% 1,6-14,2) (33).

Cuando se evaluó la extensión de los cambios atróficos mediante técnicas morfométricas, se observó una disminución significativa en los scores de atrofia posterradicación del *Helicobacter pylori* (número de glándulas por campo microscópico 40X) de 8,50 en pacientes no tratados vs. 9,74 en pacientes tratados ($p = 0,01$) (34).

Para otros investigadores, la erradicación del *Helicobacter pylori* no revierte la atrofia gástrica, pero sí mejora la función gástrica, en especial las actividades exocrina y endocrina; atenúa la expresión de marcadores de malignidad como la ornitina decarboxilasa y disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias (35).

Helicobacter pylori no modifica la atrofia glandular, pero se ha observado que previene el desarrollo de la metaplasia intestinal y disminuye el riesgo de cáncer gástrico (36-39).

Los pacientes con gastritis atrófica corporal y con metaplasia intestinal a quienes se les erradicó el *Helicobacter pylori*, deben seguir un programa de vigilancia endoscópica (40). Esta recomendación se hace para los pacientes mayores de 40 años de edad y en especial para los mayores de 65, pues el presente trabajo determinó una mayor frecuencia de cambios histológicos como la atrofia y la metaplasia intestinal en la mucosa gástrica corporal, condiciones consideradas preneoplásicas (13, 40).

REFERENCIAS

- Zaltoun AM, Mardini H, Record W. Quantitative assessment of gastric atrophy using the syntactic structure analysis. *J Clin Pathol* 1998; 51(12): 895-900.
- Sipponen P. Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* and its sequelae. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(3): 196-202.
- Karita M, Noriyasu A, Teramukai S, Matsumoto S. Atrophic progression induced by *H. pylori* infection is correlated with a changing pepsinogen I value and associated with the development of gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1615-1620.
- Derakhshan MH, El-Omar E, Olen K, Guillen D, Fyfe V, et al. Gastric atrophy, serological markers and age as predictor of gastric secretion in *Helicobacter pylori* infected subjects. *J Clin Pathol* 2006.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Pub* 2004; (157): 301-310.
- Kumoto K, Haruma K, Kamada T, Tanaka S, Yoshihara M, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlation with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(8): 1271-1276.
- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mujitan K, Iwane M, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109(1): 138-43.
- Miehlke S, Hackelsberger A, Menning A, Hatz R, Lehn N, et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Br J Cancer* 1998; 78(2): 263-266.
- Menning A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Z Gastroenterol* 2002; 40(8): 557-560.
- Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsushita T. *Helicobacter* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 14(6): 791-796.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(11): 784-789.
- Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004; 159: 252-258.
- Bermang J, Henson D. Classifying the Precancers. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2003; 3: 8-16.
- Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, Iannoni C, Milioni M, et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 471-481.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
- Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, Kihiva K, Takimoto T, et al. Biopsy sites for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(4): 569-73.
- Van Ijzendoorn MC, Laheij RJE, de Boer WA, Jansen JBMJ. The importance of corpus biopsies for the determination on *Helicobacter pylori* infection. *Netherlands The Journal of Medicine* 2005; 63(4): 141-145.
- Chen XY, van Der Hulst RW, Shi Y, Xiao SD, Tytgat GN et al. Comparison of precancerous conditions: atrophic and intestinal metaplasia in *Helicobacter* gastritis among Chinese and Dutch patients. *J Clin Pathol* 2001; 54(8): 367-370.
- Salomaa-Rasanen A, Kosunen TU, Mattila J, Sarna S, Rautelin H. Age dependent accuracy of *Helicobacter pylori* antibody assays for adults with special emphasis on atrophic gastritis. *Clin Diag Lab Immunol* 2004; 11(6): 1185-1188.

20. Bedoya A, Garay J, Sanzón F, Bravo LE, Bravo JC, et al. Histopathology on gastritis in *Helicobacter pylori* infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Hum Pathol* 2003; 34(3): 2006-213.
21. Ricaurte O, Gutiérrez O, Cardona H, King JG, Graham DY, et al. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005; 58(11): 1189-1193.
22. Kato S, Nakajima S, Nishino Y, Ozawa K, Minoura T, et al. Association between gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection in Japanese children: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2006; 51(1): 99-104.
23. Kamada T, Sugiu K, Hata J, Kusunoki H, Hamada H, et al. Histological findings in the *Helicobacter pylori* positive Japanese young adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(1): 258-61.
24. Hakelserberger A, Gunther T, Schultie V, Peitz P, Malfertheimer P. Role of aging in the expression of *Helicobacter pylori* gastritis in the antrum, corpus and cardia. *Scan J Gastroenterol* 1999; 34(2): 138-143.
25. Taylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L. Why does Japan have high incidence of gastric cancer? A comparison of gastritis between UK and Japan patients. *Gut*, 2006; 55(7).
26. Haruma K, Komoto T, Kamada T, Ito M, Kidatai M, et al. *Helicobacter* infection is a major risk factor for gastric cancer in young patients. *Scan J Gastroenterol* 2000; 35(3): 255-259.
27. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS et al. *Helicobacter pylori*: Patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Med* 2003; 34: 124-131.
28. Santos I, Boccio J, Santos A, Neiva V, Halal C, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Southern Brazil: a population based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005; 5: 118-21.
29. Ramírez-Ramos AQ, Gilman RH, Watanabe S, Takano J, Arias-Stella J, et al. Comparison of the prevalence of *Helicobacter pylori* stomach infection in Peruvian population. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2005; 35(4): 19-24.
30. Menning A, Morder A, Miehlke S, Bayerdoffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or rarely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(6): 983-998.
31. Nardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'armiento FP, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status and oncogenon expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 1999; 44(6): 789-799.
32. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *Helicobacter pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119(1): 7-14.
33. Correa P, Fontham ETH, Bravo LE, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888.
34. Ruiz B, Garay J, Correa P. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvements alter cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3281-3287.
35. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53(9): 1217-1219.
36. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(2): 187-194.
37. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini R, Mazzucco D, et al. Gastritis atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori*. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002; 48(2): 175-178.
38. Rembiasz K, Budzynski A, Karckz D, Konturek PC, Konturek SJ et al. Multifocal atrophic gastritis: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(8): 857-863.
39. Kamada T, Hata J, Sugiu K, Kusunoki H, Ito M, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from 9 years prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(9): 1121-1126.
40. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-381.