

Helicobacter pylori y cáncer de colon: Revisión

A Review of *Helicobacter Pylori* and Colon Cancer

José Urrego Díaz, MD,¹ William Otero Regino, MD,² Martín Gómez Zuleta, MD.³

¹ Estudiante de Medicina Universidad nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

² Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores. Bogotá, Colombia

³ Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 19-07-13

Fecha aceptado: 21-07-14

Resumen

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa que coloniza el epitelio gástrico humano de aproximadamente 50% de la población mundial. Es considerada la principal causa conocida de gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma MALT gástrico y cáncer gástrico. Adicionalmente hay evidencia que asocia esta bacteria a múltiples enfermedades extragástricas, y dentro de ellas, su asociación al cáncer de colon y a otras neoplasias colónicas ha creado un gran debate desde que se sugirió. Aunque algunos estudios han negado esta asociación, otros la han sustentado, incluyendo metanálisis y un reciente estudio transversal con más de 150.000 pacientes, el más grande sobre este tema hasta el momento. Adicionalmente, hay un gran volumen de artículos sustentando la plausibilidad biológica de esta asociación. En este artículo se hace una revisión de la evidencia disponible sobre esta asociación y los mecanismos de causalidad propuestos.

Palabras clave

Helicobacter pylori, pólipos, cáncer, inflamación.

Abstract

Helicobacter pylori are gram-negative bacteria that colonize the gastric epithelia of approximately 50% of the world's population. This infection is considered to be the leading known cause of chronic gastritis, peptic ulcers, gastric MALT and gastric cancer. In addition, there is evidence linking the bacteria to several extra-gastric diseases. The association of extra-gastric diseases with colon cancer and other colonic neoplasms has been the subject of much debate since it was first suggested. Although some studies have cast doubt on this association, others have sustained it. These include a recent meta-analysis and cross-sectional study of more than 150,000 patients which is the largest on this subject so far. In addition, there are numerous articles that support the biological plausibility of this association. In this article we review the available evidence regarding this association and the mechanisms of causality that have been proposed.

Keywords

Helicobacter pylori, polyps, cancer, inflammation.

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un bacilo espiralado Gram negativo que infecta el epitelio gástrico humano (1) cultivado por primera vez por Warren y Marshall en 1983 (2). A nivel mundial infecta aproximadamente a 50% de la

población (3, 4), aunque su prevalencia oscila significativamente entre diferentes zonas geográficas, niveles sociales, edades e incluso razas (5-7). Hace 15 años esta bacteria fue clasificada como un carcinógeno humano tipo 1 según la agencia internacional para la investigación en cáncer de la OMS (8) y junto al virus de la hepatitis B y C y al virus del

papiloma humano, es uno de los 4 agentes infecciosos que causan más de 90% de los cánceres asociados a infecciones (9). Esta bacteria tiene una relación causal con una serie de patologías gástricas que incluyen gastritis crónica, cáncer gástrico, úlcera péptica y linfoma MALT (10-12). Sin embargo, el porcentaje de infectados que desarrolla enfermedad clínicamente significativa es bajo (20%) y requiere la convivencia con la bacteria durante décadas, así como también susceptibilidad genética del individuo y factores de virulencia de la bacteria (13, 14). Adicionalmente a las enfermedades gástricas mencionadas, se ha sugerido que *H. pylori* también puede estar asociado a entidades extraintestinales tales como enfermedad coronaria, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades hematológicas, entre otras, con mayor certeza hasta el momento para estas últimas (14-23). Otras patologías recientemente vinculadas a esta infección son los pólipos y el adenocarcinoma del colon, aunque los datos publicados son contradictorios (24-27). La presente revisión tiene como objetivo reunir y discutir la evidencia disponible hasta el momento sobre la relación entre *H. pylori* y cáncer de colon y los mecanismos propuestos para esta asociación.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la base de datos *PubMed* usando la siguiente estrategia de búsqueda: (((Colonic Neoplasms OR Colonic Neoplasm OR Neoplasm, Colonic OR Neoplasms, Colonic OR Colon Neoplasms OR Colon Neoplasm OR Neoplasm, Colon OR Neoplasms, Colon OR Cancer of Colon OR Colon Cancers OR Cancer of the Colon OR Colonic Cancer OR Cancer, Colonic OR Cancers, Colonic OR Colonic Cancers OR Colon Cancer OR Cancer, Colon OR Cancers, Colon))) AND ((*Helicobacter pylori* OR campylobacter pylori)) y se limitó la búsqueda a 5 años. Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos encontrados y se seleccionaron los que serían revisados en su totalidad. Adicionalmente se revisaron las referencias de estos últimos.

ASOCIACIÓN *H. PYLORI* Y CÁNCER DE COLON

Algunos estudios prospectivos no han encontrado asociación entre *H. pylori* y cáncer colorrectal (CCR) (25, 28-30). Por ejemplo, en un reciente estudio prospectivo de casos y controles se tomaron muestras de sangre en ayunas de 93 personas diagnosticadas con CCR para evaluar el nivel de gastrina, anticuerpos contra *H. pylori* y la expresión de proteína CagA por *H. pylori*, y se compararon con 20 controles apareados por edad (31). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las tres variables evaluadas.

Sin embargo, en un metanálisis hecho en el 2006 se revisaron 11 trabajos que estudiaron esta asociación y se encontró que los infectados por *H. pylori* tienen un OR para CCR de 1,4 (32), aunque no se descarta que pudiera existir un sesgo de publicación que pudiera influir en este resultado. Adicionalmente en otro metanálisis de estudios de casos y controles publicados hasta el 2007 (33), nuevamente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *H. pylori* o la presencia de anticuerpos IgG anti-*H. pylori* y el riesgo de CCR con un OR de 1,49 y de 1,56 respectivamente. Más recientemente Sonnenberg y Genta (34) realizaron un estudio de casos y controles que hasta el momento es el estudio más grande que ha examinado esta posible relación. En este estudio se revisaron los resultados de las biopsias gástricas y de colon de más de 156.000 pacientes a quienes les hubieran realizado el mismo día colonoscopia y endoscopia digestiva alta. La presencia de gastritis por *H. pylori* se definió según las siguientes condiciones: evidencia de inflamación crónica activa en la mucosa gástrica y presencia de la bacteria, que se evaluó usando inmunohistoquímica, que es el método más confiable para detectar *H. pylori* en biopsias gástricas (35, 36). En los pacientes con gastritis por *H. pylori*, más frecuentemente se encontró en el colon pólipos hiperplásicos (OR= 1,24), pólipos adenomatosos (OR= 1,52), adenomas avanzados (OR= 1,80), adenomas vellosos o con displasia de alto grado (OR= 1,97) y adenocarcinoma (OR= 2,35) comparados con los que no tenían gastritis por *H. pylori*. Como se evidencia, la fuerza de la asociación se incrementó con el aumento de la severidad de la neoplasia. No obstante el rigor metodológico del estudio, algunos autores consideran que los resultados de este importante estudio (37) deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta las siguientes limitaciones en su diseño:

1. El grupo estudiado es altamente seleccionado pues se compone solamente de individuos con indicaciones para endoscopia, razón por la que no es necesariamente representativo de la población general.
2. Como estudio transversal que es, puede demostrar asociación, mas no causalidad.
3. La mayoría de ORs reportados en el estudio no fueron ajustados a posibles factores de confusión tales como edad y sexo, siendo la edad de mucha importancia teniendo en cuenta que la prevalencia de *H. pylori* varía con la edad con disminución progresiva en la prevalencia en cohortes sucesivas de nacidos en países desarrollados (7, 38).

Finalmente, algunos estudios han evidenciado una asociación positiva entre CCR y cepas de *H. pylori* CagA positivas (39, 40). En el estudio de casos y controles de Shmueli y colaboradores (40), por ejemplo, al comparar aquellos

infectados por *H. pylori* CagA+ con los infectados por *H. pylori* CagA- en un grupo de 67 pacientes con diagnóstico de CCR, se encontró un riesgo aumentado para esta enfermedad en la infección por cepas CagA+ con un OR=10,6.

MECANISMOS PROPUESTOS PARA EL RIESGO DE CÁNCER DE COLON EN INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Se considera que el aumento en el riesgo de neoplasias colónicas en individuos infectados por *H. pylori* se relaciona a la mayor producción de gastrina desencadenada por esta bacteria (34, 41). Este constituye el principal mecanismo propuesto y el más respaldado. Desde hace muchos años es bien sabido que la infección por *H. pylori* lleva a un aumento en la producción gástrica de gastrina, principalmente en respuesta a la ingesta de alimentos, que es reversible al eliminar la bacteria (42-44). *H. pylori*, particularmente cepas CagA positivas, induce una respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica colonizada, que ocasiona deficiencia de células D del antro gástrico y además puede producir gastritis crónica atrófica con la consiguiente disminución en la producción de ácido y ambas situaciones originan hipergastrinemia (31, 45, 46). Adicionalmente *H. pylori* ejerce un efecto estimulador de la secreción de gastrina por las células G debido a la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, amoniaco y factores de crecimiento como TGF- α y EGF (33, 47, 48). La gastrina tiene actividad trófica en ciertas células gástricas, con producción de pólipos gástricos y de tumores neuroendocrinos (49, 50). Este mecanismo es el que se ha invocado para el desarrollo de neoplasias benignas y malignas del colon (41, 51, 52). Los niveles elevados de gastrina sérica actuarían como una hormona que promueve directamente la proliferación de las células de la mucosa del colon, llevando así a un aumento en el riesgo de carcinogénesis (53-56). Otro de los mecanismos que jugaría un papel en esta proliferación sería la expresión temprana y activación de receptores para gastrina en pólipos colónicos y neoplasias más avanzadas (57, 58), lo que condicionaría su progresión acelerada en presencia de hipergastrinemia secundaria a la infección por *H. pylori*. Además, se ha demostrado que la gastrina se relaciona a niveles elevados de mediadores inflamatorios como COX-2 e IL-8, que podrían contribuir al desarrollo de cáncer de colon (39, 59). Además de lo anterior, el aumento en la expresión de la enzima inducible COX-2 secundario a la infección por *H. pylori*, se considera que puede participar en el riesgo de desarrollar CCR colon (48). Existe una asociación entre la expresión y actividad tisular de COX-2 con el desarrollo y evolución del cáncer de colon y de otras neoplasias (60, 61). De ahí, que el uso de inhibidores de esta enzima, como los AINEs, tiene un efecto importante

en la disminución del riesgo y muerte por CCR (62-64). *H. pylori* aumentaría la expresión de COX-2 mediante el aumento en citoquinas proinflamatorias y mediante el aumento en los niveles de gastrina (48). El efecto final de esto sería el aumento en la angiogénesis, en la proliferación y en la mutagénesis de las células de la mucosa colónica y la disminución en su apoptosis, eventos estos relacionados con la carcinogénesis (61, 65).

Por otro lado, existe la posibilidad de que *H. pylori* actúe directamente en la mucosa del colon para promover el desarrollo de alteraciones neoplásicas (66, 67). Sin embargo, esta asociación estadísticamente significativa, no implica una relación causal. Un reciente estudio experimental *in vitro* demostró que los lipopolisacáridos (LPS) de *H. pylori*, que son el mayor constituyente de su membrana externa, pueden interferir con los sistemas de reparación del ADN en células del colon, lo cual puede causar genotoxicidad e influir en el desarrollo de cáncer de colon (68). Adicionalmente, este estudio demostró que el aumento en la producción celular de óxido nítrico (ON), un conocido mediador de la carcinogénesis por inflamación crónica (69, 70), en respuesta a los LPS de *H. pylori*, tiene un papel central en este proceso de genotoxicidad. El efecto carcinogénico del ON en células del colon podría darse mediante la inhibición de las enzimas reparadoras del ADN y las proteínas efectoras proapoptóticas mediante la nitrosilación de sus residuos de tirosina y cisteína, como se ha evidenciado en otras células del sistema gastrointestinal (71, 72). Los mecanismos implicados en la génesis de CCR en los pacientes infectados por *H. pylori*, se muestran en la figura 1.

Finalmente, algunos autores han sugerido que la alteración en la flora microbiana intestinal, secundaria a la disminución en la secreción de ácido en la gastritis atrófica producida por la infección por *H. pylori* podría constituir otro factor para la progresión del CCR (31, 73).

El aumento en la producción de gastrina, y de COX-2 en células del colon y los lipopolisacáridos (LPS) de la pared de *H. pylori*, llevan al desarrollo de pólipos y la progresión a CCR en individuos infectados por *H. pylori*. Esquema realizado usando imágenes individuales obtenidas de *servier medical art* bajo sus condiciones de uso.

CONCLUSIONES

En la literatura publicada, tanto en metanálisis (32, 33), como en estudios grandes de casos y controles (34), existe asociación estadísticamente significativa entre *H. pylori* y CCR. No se puede descartar la posibilidad de que existan sesgos de publicación en los metanálisis y variables de confusión no controladas en el trabajo de Sonnenberg y Genta (34) y por lo tanto no se puede establecer de manera

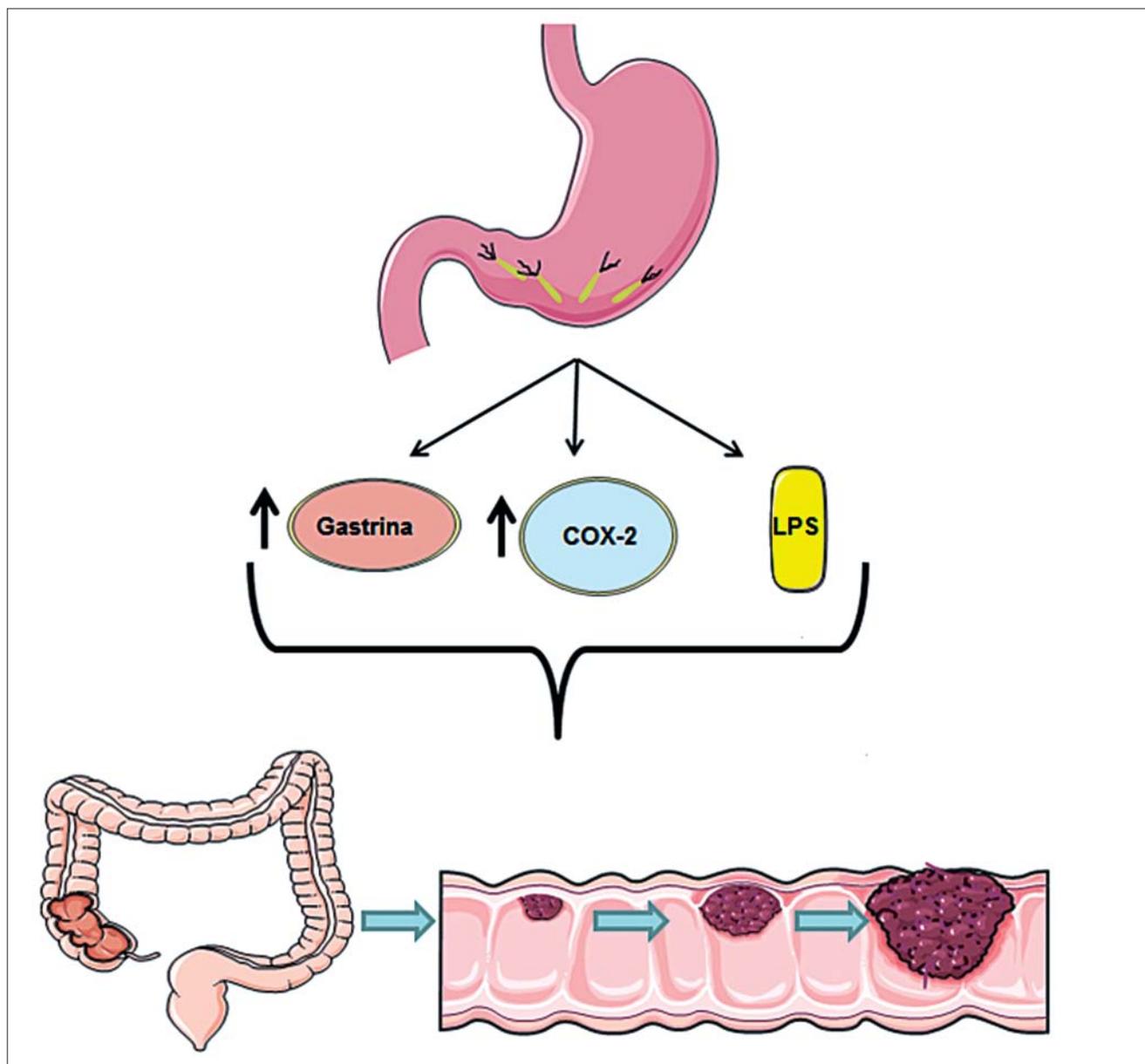


Figura 1. Principales mecanismos involucrados en el desarrollo de cáncer de colon en infección por *H. pylori*.

definitiva la causalidad, aunque se tengan para esta una importante fuerza de la asociación y asimismo plausibilidad biológica.

El modelo fisiopatológico estaría representado principalmente por tres mecanismos: por un lado la inflamación generada por *H. pylori* llevaría al aumento en la actividad tisular de COX-2, el cual promovería el desarrollo de neoplasias colónicas, mecanismo que cuenta con evidencia suficiente (48, 61, 65). Por otro lado, la detección de *H. pylori* en neoplasias colónicas (66, 67) y el reciente descubrimiento de la actividad carcinogénica de los componentes

de su membrana sobre las células colónicas permiten hablar de un efecto directo de esta bacteria (68). Finalmente, el principal mecanismo, respaldado por múltiples investigaciones, tiene que ver con la hipergastrinemia secundaria a la infección por *H. pylori*, la cual sería la desencadenante de las alteraciones neoplásicas colónicas en esta infección (34, 41-44, 53-56).

En conclusión, aunque hasta el momento no se puede decir con total certeza que la asociación entre *H. pylori* y el cáncer de colon es de tipo causal, la evidencia actual y la plausibilidad biológica respaldan esa posibilidad, de

modo que esta bacteria podría ser uno de los factores en el complejo proceso multifactorial que lleva al desarrollo del CCR.

REFERENCIAS

1. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. Clin Med 2002; 2: 147-52.
2. JR W, BJ M. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; 1: 1273-5.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 720-41.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-86.
5. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. Am J Epidemiol 2012; 175: 54-9.
6. Epplein M, Signorello LB, Zheng W, Peek RM, Michel A, Williams SM, et al. Race, African ancestry, and *Helicobacter pylori* infection in a low-income United States population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20: 826-34.
7. Jafar S, Jalil A, Soheila N, Sirous S. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west iran. Iran J Pediatr 2013; 23: 13-8.
8. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.
9. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012; 13: 607-15.
10. Otero W, Gómez M, Castro D. Carcinogénesis gástrica. Rev Col Gastroenterol 2009; 24: 314-29.
11. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 971-6.
12. Otero W, Trespalacios A, Otero E. *Helicobacter pylori*: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. Rev Col Gastroenterol 2009; 24: 279-92.
13. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology 1992; 102: 720-7.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-64.
15. Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010; 16: 886-96.
16. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. Helicobacter 2012; 17: 1-15.
17. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. Haematologica 2009; 94: 850-6.
18. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. Diabetes Care 2012; 35: 520-5.
19. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. Neurobiol Aging 2012; 33: 1009.e11-9.
20. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, Boziki M, Zavos C, Karatzoglou P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. Neurology 2006; 66: 938-40.
21. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. East Mediterr Health J 2010; 16: 1039-44.
22. Ki MR, Goo MJ, Park JK, Hong IH, Ji AR, Han SY, et al. *Helicobacter pylori* accelerates hepatic fibrosis by sensitizing transforming growth factor- β 1-induced inflammatory signaling. Lab Invest 2010; 90: 1507-16.
23. Papagiannakis P, Michalopoulos C, Papalexi F, Dalampoura D, Diamantidis MD. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological disorders. Eur J Intern Med 2013.
24. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 605-7.
25. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. Am J Gastroenterol 2001; 96: 84-8.
26. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leienecker B, Breuer N, et al. *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. Digestion 1999; 60: 210-5.
27. Fireman Z, Trost L, Kopelman Y, Segal A, Sternberg A. *Helicobacter pylori*: seroprevalence and colorectal cancer. Isr Med Assoc J 2000; 2: 6-9.
28. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Taylor PR, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1095-9.
29. Aydin A, Karasu Z, Zeytinoglu A, Kumanlioglu K, Ozacar T. Colorectal adenomatous polyps and *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1121-2.
30. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, Wang S, Treat MR, Forde KA. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 762-3.
31. Stofilas A, Lagoudianakis EE, Seretis C, Pappas A, Koronakis N, Keramidaris D, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and colon cancer. J Clin Med Res 2012; 4: 172-6.

32. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter* 2006; 11: 75-80.
33. Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 875-82.
34. Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-15.
35. Toulaymat M, Marconi S, Garb J, Otis C, Nash S. Endoscopic biopsy pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison of bacterial detection by immunohistochemistry and Genta stain. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 778-81.
36. Riba A, Ingeneri T, Strand C. Improved histologic identification of *Helicobacter pylori* by immunohistochemistry using a new Novocastra monoclonal antibody. *Lab Med* 2011; 42: 35-9.
37. Plummer M. *Helicobacter pylori* and colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 216-7.
38. Humans IWGotEoCRt. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 100: 1-441.
39. Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, et al. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 202-10.
40. Shmueli H, Passaro D, Figer A, Niv Y, Pitlik S, Samra Z, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3406-10.
41. Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Karamanolis DG, et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006; 74: 42-6.
42. Mulholland G, Ardill JE, Fillmore D, Chittajallu RS, Fullarton GM, McColl KE. *Helicobacter pylori* related hypergastrinaemia is the result of a selective increase in gastrin 17. *Gut* 1993; 34: 757-61.
43. Graham DY, Go MF, Lew GM, Genta RM, Rehfeld JF. *Helicobacter pylori* infection and exaggerated gastrin release. Effects of inflammation and progastrin processing. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 690-4.
44. Prewett EJ, Smith JT, Nwokolo CU, Hudson M, Sawyerr AM, Pounder RE. Eradication of *Helicobacter pylori* abolishes 24-hour hypergastrinaemia: a prospective study in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 283-90.
45. Kim JH, Park HJ, Cho JS, Lee KS, Lee SI, Park IS, et al. Relationship of CagA to serum gastrin concentrations and antral G, D cell densities in *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J* 1999; 40: 301-6.
46. Parente F, Imbesi V, Maconi G, Cucino C, Sangaletti O, Vago L, et al. Influence of bacterial CagA status on gastritis, gastric function indices, and pattern of symptoms in *H. pylori*-positive dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1073-9.
47. Lehmann FS, Schiller N, Cover T, Hatch R, Seensalu R, Kato K, et al. *H. pylori* stimulates gastrin release from canine antral cells in primary culture. *Am J Physiol* 1998; 274: G992-6.
48. Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. *Regul Pept* 2000; 93: 13-9.
49. Ryberg B, Axelson J, Håkanson R, Sundler F, Mattsson H. Trophic effects of continuous infusion of [Leu15]-gastrin-17 in the rat. *Gastroenterology* 1990; 98: 33-8.
50. Håkanson R, Sundler F. Trophic effects of gastrin. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 180: 130-6.
51. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelmann JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-80.
52. Singh P, Dai B, Wu H, Owlia A. Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 68-77.
53. Sobhani I, Lehy T, Laurent-Puig P, Cadiot G, Ruzsniowski P, Mignon M. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology* 1993; 105: 22-30.
54. Renga M, Brandi G, Paganelli GM, Calabrese C, Papa S, Tosti A, et al. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinaemia. *Gut* 1997; 41: 330-2.
55. Chu M, Rehfeld JF, Borch K. Effects of gastric fundectomy and antrectomy on the colonic mucosa in the hamster. *Digestion* 1992; 53: 28-34.
56. Sirinek KR, Levine BA, Moyer MP. Pentagastrin stimulates in vitro growth of normal and malignant human colon epithelial cells. *Am J Surg* 1985; 149: 35-9.
57. Smith AM, Watson SA. Gastrin and gastrin receptor activation: an early event in the adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 2000; 47: 820-4.
58. Hoosein NM, Kiener PA, Curry RC, Brattain MG. Evidence for autocrine growth stimulation of cultured colon tumor cells by a gastrin/cholecystokinin-like peptide. *Exp Cell Res* 1990; 186: 15-21.
59. Chao C, Hellmich MR. Gastrin, inflammation, and carcinogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 33-9.
60. Fournier DB, Gordon GB. COX-2 and colon cancer: potential targets for chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 2000; 34: 97-102.
61. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 3-21.
62. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997; 99: 2254-9.
63. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009; 10: 501-7.

64. Thun MJ. Aspirin and gastrointestinal cancer. *Adv Exp Med Biol.* 1997;400A:395-402.
65. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-16.
66. Jones M, Helliwell P, Pritchard C, Tharakan J, Mathew J. *Helicobacter pylori* in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? *World J Surg Oncol* 2007; 5: 51.
67. Soylu A, Ozkara S, Alis H, Dolay K, Kalayci M, Yasar N, et al. Immunohistochemical testing for *Helicobacter Pylori* existence in neoplasms of the colon. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 35.
68. Cavallo P, Cianciulli A, Mitolo V, Panaro MA. Lipopolysaccharide (LPS) of *Helicobacter pylori* modulates cellular DNA repair systems in intestinal cells. *Clin Exp Med* 2011; 11: 171-9.
69. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994; 305: 253-64.
70. Chin MP, Schauer DB, Deen WM. Prediction of nitric oxide concentrations in colonic crypts during inflammation. *Nitric Oxide* 2008; 19: 266-75.
71. Török NJ, Higuchi H, Bronk S, Gores GJ. Nitric oxide inhibits apoptosis downstream of cytochrome C release by nitrosylating caspase 9. *Cancer Res* 2002; 62: 1648-53.
72. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000; 60: 184-90.
73. Peek RM, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995; 73: 760-70.