

# Caleidoscopio

*Italiano*

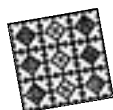
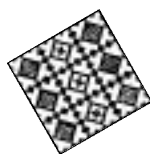
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°131 - Aprile 1999 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Serie Mosaici Romani

**Vincenzo Aiello**  
**Carlo M. Chiamenti**  
**Michele Caselli**

## **Tumorigenesi** **gastrica *Helicobacter*** ***pylori* - correlata**



**131**

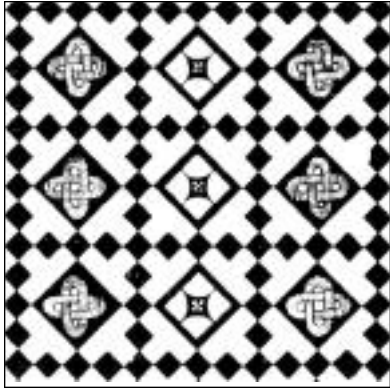
Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1999



# Caleidoscopio

*Italiano*



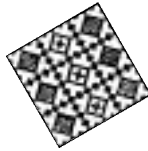
Serie Mosaici Romani

**Vincenzo Aiello<sup>1</sup>**  
**Carlo M. Chiamenti<sup>2</sup>**  
**Michele Caselli<sup>2</sup>**

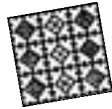
<sup>1</sup>Istituto di Genetica Medica, Università di Ferrara

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università di Ferrara

Hanno collaborato: Enzo Ierardi (Bari), Antonio Francavilla (Bari), Claudio Doglioni (Belluno), Natale Figura (Siena), Domenico Palli (Firenze), Michele Gaudio (Forlì), Luca Saragoni (Forlì), Marco Romano (Napoli)



## **Tumorigenesi** **gastrica *Helicobacter*** ***pylori* - correlata**



Direttore Responsabile  
**Sergio Rasso**



**131**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1999

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu**  
**Via Pietro Nenni, 6**  
**07100 Sassari**

# Caleidoscopio

*Italiana*

## Editoriale

**S**ono numerosissimi ormai gli studi effettuati sulla mucosa di tumori gastrici in cui è stata dimostrata una colonizzazione da parte dell'*Helicobacter Pylori* (HP) che va dal 78 al 100% dei casi. La frequenza pare vari in relazione al tipo istologico di carcinoma: infatti nel tipo "diffuso", la gastrite indotta dall'infezione da HP non sembra avere ruolo patogenetico, mentre nel tipo "intestinale" attraverso l'induzione della sequenza gastrite atrofica-metaplasia intestinale sino alla displasia, si arriva al carcinoma. A conferma dell'importanza riconosciuta al ruolo carcinogenetico dell'HP l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO/IARC) lo ha classificato come carcinogeno di primo livello (allo stesso modo del fumo di sigaretta per il carcinoma polmonare).

D'altra parte le evidenze epidemiologiche, stimano un rischio quattro-otto volte superiore di sviluppare un carcinoma gastrico in pazienti con infezione da HP, mentre suggeriscono che esistono anche delle altre variabili significative diverse dall'infezione da HP che entrano in gioco nella carcinogenesi, concludendo nell'insieme per una multifattorialità dell'eziopatogenesi della malattia. E' auspicabile attendersi che molte domande sul ruolo reale dell'HP nella carcinogenesi gastrica riceveranno delle risposte certe nei prossimi anni.

Sembra comunque accertato che nei pazienti con una gastrite HP positiva vi sia una aumentata proliferazione cellulare sia nello stomaco normale che in quello dopo resezione parziale. Questa condizione di iperproliferazione epiteliale ritorna alla normalità dopo la terapia di eradicazione. Questi eleganti studi hanno utilizzato particolari metodiche marcando le cellule con bromodesossiridina oppure l'anticorpo MIB-1 oppure utilizzando l'espressione dell'antigene nucleare di proliferazione cellulare (PCNA) che si sono dimostrati dei metodi affidabili per valutare la proliferazione. Questa condizione di aumentata proliferazione facilita l'insorgenza di mutazioni e di attivazioni di oncogeni e quindi il rischio di trasformazione neoplastica secondo il detto "la mitogenesi aumenta il rischio di mutagenesi".

Sebbene la frequenza del carcinoma gastrico nei paesi occidentali sia calato progressivamente negli ultimi decenni, una politica di screening ed eradicazione dell'infezione potrebbe avere degli importanti risvolti medici, sociali ed economici anche se si dovrà stabilire quali ceppi specifici di HP possono rientrare in questa strategia ed il ruolo della risposta individuale sull'*outcome* dell'infezione.

Gli Autori di questa monografia si occupano da anni di questo argomento e collaborano con importanti gruppi di ricerca; i membri di questi gruppi vanno, quindi, considerati come co-autori, assieme a quelli direttamente indicati quali autori principali, come, del resto, indicato nel frontespizio di questo volume.

Vincenzo Aiello è Biologo specializzato in Genetica Medica e lavora come tecnico di laboratorio nel Servizio di Citogenetica dell'Istituto di Genetica Medica dell'Università degli Studi di Ferrara.

Il dottor Carlo M. Chiamenti, medico chirurgo, collabora con il Dottor Caselli per quanto riguarda gli studi su *Helicobacter pylori*. Autore di alcune pubblicazioni sulla materia, è attualmente Specializzando presso la Scuola di Gastroenterologia dell'Università di Ferrara.

Il dottor Michele Caselli, laureato in Medicina e Chirurgia nel 1983, abilitato nello stesso anno, specializzato in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva nel 1986, è autore di circa 200 pubblicazioni in lingua inglese, francese e italiana in materia di gastroenterologia. E' docente presso la Scuola di specializzazione in Gastroenterologia dell'Università di Ferrara.

**Sergio Rassa**

## Prefazione

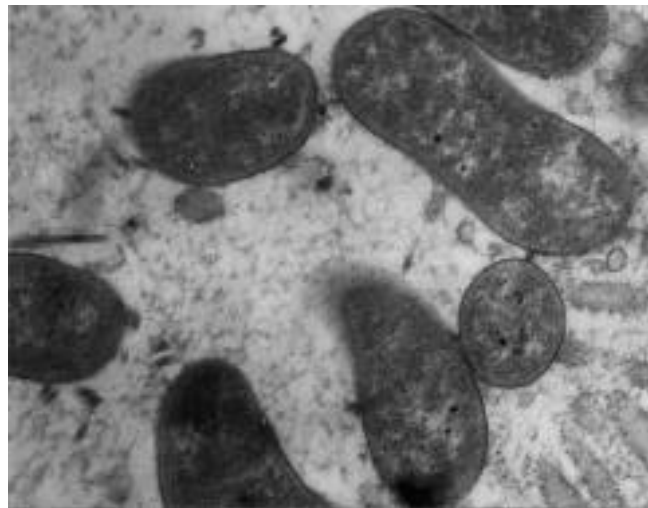
Dopo la scoperta da parte di Warren e Marshall nel 1983 (1), nei confronti di *Helicobacter pylori* (inizialmente denominato *Campylobacter pyloridis* per le somiglianze morfologiche con il genere *Campylobacter*, poi *Campylobacter pylori* a semplice correzione del primitivo errore di declinazione in latino ed infine *Helicobacter pylori* in seguito al riconoscimento dell'appartenenza ad un nuovo genere che conta, ormai, diversi membri) l'atteggiamento della comunità scientifica è stato, per un primo periodo di alcuni anni, caratterizzato da indifferenza e sottovalutazione; in seguito, anche sotto la spinta di sempre più numerose pubblicazioni sulle riviste mediche internazionali, tale atteggiamento è profondamente cambiato presso tutti i gruppi di ricerca, anche se, mentre l'associazione dell'*Helicobacter pylori* con la gastrite cronica di tipo B e con l'ulcera peptica è apparsa chiara fin dall'inizio, a quel tempo nessuno si aspettava che sarebbe altresì emersa una nitida associazione fra l'infezione gastroduodenale da *H. pylori* e la tumorigenesi gastrica.

Rispetto a tale associazione, mentre per i carcinomi è tuttora in corso una fervida discussione internazionale, per i MALT-linfomi l'evidenza terapeutica connessa alla possibilità di trattare la malattia eradicando l'infezione, sposta i temi di discussione su questioni più specifiche rispetto al rapporto causa - effetto.

Questa pubblicazione sulla "Tumorigenesi gastrica *Helicobacter pylori* - correlata", che si avvale del contributo di alcuni dei più autorevoli studiosi italiani sull'argomento, vuole fare il punto sullo "stato dell'arte" in un modo accessibile a quanti volessero iniziare ad occuparsi di questo importante problema clinico.

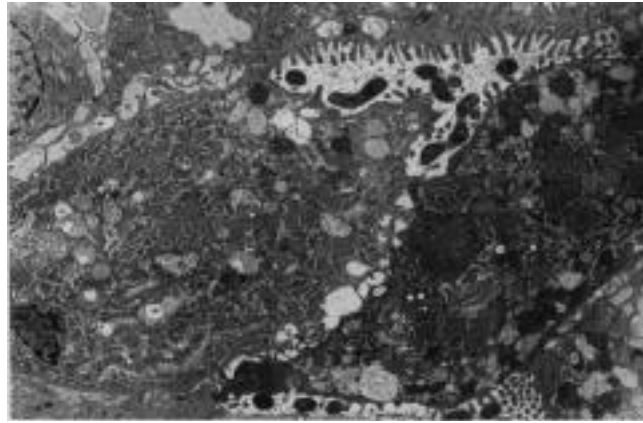
## Eziologia

L'*Helicobacter pylori* è un batterio gram-negativo, microaerofilo e di forma ricurva, ad esse o ad elica; è lungo circa 3  $\mu\text{m}$  e largo 0,5  $\mu\text{m}$ ; il corpo batterico è ricoperto da un glicocalice costituito da una proteina fibrillare. Le estremità sono arrotondate a cupola e da una di esse originano 2-5 flagelli unipolari (2). (Fig. 1-2). Sono visibili anche forme coccoidi oppure aspetti a V e ad U che sembrano rappresentare un adattamento utile al determinarsi di difficoltà ambientali o nutrizionali (3, 4). Habitat naturale dell'*H. pylori* è l'epitelio di tipo mucoide gastrico, potendo quindi esso localizzarsi sia a livello dello stomaco, sia in aree di metaplasia gastrica duodenali o esofagee (esofago di Barrett) (Fig. 3a-3b-4). Il batterio si insinua, grazie ad enzimi lipolitici e proteolitici e con un movimento "a cavaturacciolo" in avanti ed indietro, dentro lo strato di muco gastrico dal quale risulta protetto dall'acido, anche per la costituzione entro il muco di nicchie ecologiche ad alto pH legate alla formazione di ioni ammonio attraverso una fortissima attività ureasica sull'urea ambientale. Successivamente esso può penetrare a livello degli spazi intercellulari.

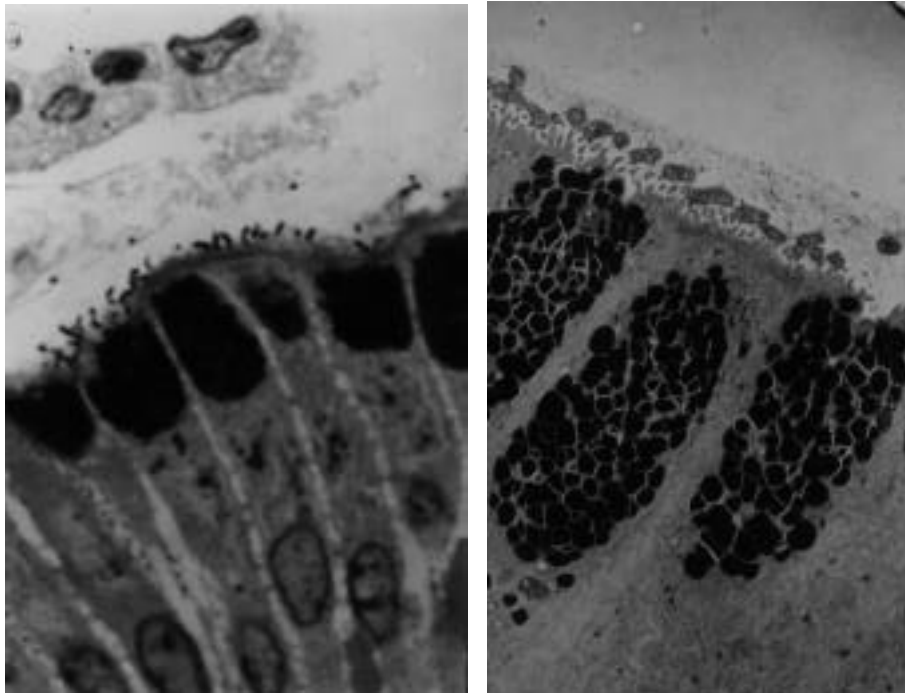


**Figura 1.** *H. pylori* in vivo. E' evidente l'immagine a doppia membrana e l'omogenea distribuzione delle strutture cromatinico-citoplasmatiche entro il corpo procariota. X 10.000

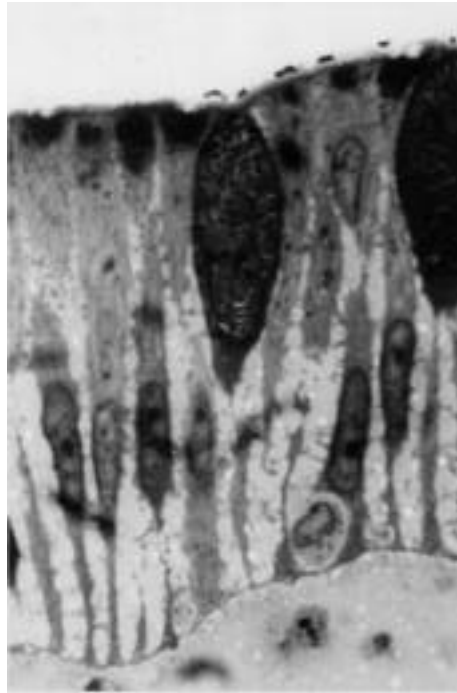




**Figura 2.** La tipica struttura spiralizzata dell'*H. pylori* è vista entro gli spazi intercellulari. X 3.500



**Figure 3a, 3b.** *H. pylori* colonizzante un'area di metaplasia gastrica nel bulbo duodenale. a. sezione semplice X 1.500 b. sezione ultrasottile. X 2.500



**Figura 4. *H. pylori* dimostra una forte avidità per aree di metaplasia gastrica in duodeno, già durante la transizione. Nell'immagine un'area "transizionale", in cui due cellule caliciformi mucipare sono ancora ben evidenti, è già colonizzata da un piccolo numero di *H. pylori*. X 1.500**

I fattori di virulenza che consentono all'*H. pylori* la colonizzazione di un ambiente sfavorevole alla maggior parte degli altri microorganismi sono molteplici e non tutti ben conosciuti, ma i più importanti si possono così riassumere:

- il suo apparato locomotore e la sua forma a spirale gli permettono, rispettivamente, di non essere trasportato passivamente dallo strato più superficiale del muco gastrico, di consistenza meno viscosa rispetto al più profondo ed in continuo movimento, e di penetrarlo (5);
- meccanismi di adesione costituiti da proteine di membrana in grado di agglutinare eritrociti in vitro (6, 7);
- è universalmente noto per essere un batterio ureasi-produttore; tale enzima trasforma l'urea in ammoniaca e anidride carbonica, producendo un parcellare aumento del pH gastrico che, oltre a proteggere l'*H. pylori*

dall'acidità gastrica, previene il passaggio di idrogenioni dalla cellula parietale al lume, generando una retrodiffusione ionica e quindi anche un danno mucoso (8); l'importanza di tale enzima è confermata dall'osservazione che mutanti di *H. pylori* con significativa riduzione dell'attività ureasica non riescono a colonizzare il gnotobiotic piglet (9).

- un lipopolisaccaride di membrana (LPS) è un fattore chemiotattico per i neutrofili e induce la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (10);

- TNF-alfa (tumor necrosis factor), che in condizioni fisiologiche viene secreto da cellule T e macrofagi sotto stimolazione del PAF o di antigeni batterici e che in pazienti infettati da *H. pylori* è aumentato in maniera considerevole. Tale fattore promuove la fagocitosi macrofagica, induce la produzione di leucotrieni e stimola la chemiotassi dei polimorfonucleati con liberazione successiva di interleuchine (in particolare interleuchina 8) che mantengono il quadro infiammatorio (11);

- ulteriore produzione di proteasi, lipasi/fosfolipasi A2, catalasi, ossidasi ed una tossina vacuolizzante del peso molecolare di 120 KD (12; 13).

Prove indirette a favore della correlazione tra *H. pylori* e carcinoma gastrico sono:

a) la sede anatomica più frequente del cancro è quella antrale, elettiva anche nella gastrite da *H. pylori*.

b) alta prevalenza di metaplasia intestinale nelle infezioni croniche da *H. pylori* come pure nel carcinoma gastrico. L'antro risulta in entrambi i casi la sede più colpita.

c) familiarità oltre che per fattori genetici, probabilmente anche come conseguenza della trasmissione familiare da *H. pylori*.

Molti dati sono a sostegno che la metaplasia intestinale (di tipo incompleto) svolga un ruolo chiave nella patogenesi del cancro. In seno a questa alterazione si possono inserire ulteriori fattori di rischio quali l'abuso di sale da cucina, la carenza di vitamina C, le abitudini alimentari, il sesso, la razza ed i fattori genetici.

## Carcinogenesi gastrica ed *H. pylori*

### Epidemiologia

L'incidenza del cancro gastrico mostra una marcata variabilità geografica; questo dato, supportato da numerose altre considerazioni epidemiologiche, ha, pertanto, portato a ritenere che fattori ambientali, dietetici e genetici possano avere un ruolo fondamentale nella sua patogenesi.

Correa (14) ha proposto una sequenza obbligata per la patogenesi del tipo intestinale di cancro gastrico; la mucosa gastrica normale passerebbe attraverso gli stadi di gastrite cronica attiva, gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia prima di diventare cancro.

Il tipo diffuso di carcinoma originerebbe, invece, da mucosa gastrica normale e sarebbe quindi meno frequentemente associato a quadri importanti di gastrite e metaplasia intestinale.

Poiché *Helicobacter pylori* è universalmente riconosciuto come la causa principale di gastrite, sarebbe, perciò, ragionevole postulare che possa avere un ruolo nella patogenesi del carcinoma gastrico soprattutto nella variante intestinale.

Nei Paesi più sviluppati, per quanto riguarda la popolazione di sesso maschile, il cancro gastrico è meno frequente rispetto alle neoplasie del polmone, del grosso intestino e della prostata, mentre nei Paesi in via di sviluppo esso è sicuramente la neoplasia preponderante.

Per quanto riguarda la popolazione di sesso femminile, la rilevanza maggiore spetta ai tumori della mammella, della cervice uterina e del grosso intestino; anche in questo caso bisogna, comunque, fare una distinzione tra Paesi sviluppati ed in via di sviluppo.

Sulla base dei dati fin qui emersi, si può rilevare che il tumore dello stomaco è tuttora una patologia neoplastica estremamente importante dal punto di vista sociale e che esistono evidentemente dei fattori associati che potrebbero spiegare questa diversissima distribuzione a livello delle aree geografiche.

Per quanto riguarda il nostro Paese, da una elaborazione dei dati di mortalità ISTAT riferiti ad un periodo di circa 35 anni (dal 1955 al 1990) si può evidenziare come all'inizio degli anni '60 il tumore gastrico nel sesso maschile era sicuramente la neoplasia più frequente (15).

Nel corso degli ultimi decenni si è avuta una drastica riduzione a carico del cancro gastrico, superato oggi da quello del grosso intestino e, soprattutto, con un enorme aumento della mortalità, dal tumore polmonare.

Lo stesso trend è confermato anche negli altri Paesi dove, però, la riduzione di incidenza del cancro gastrico è iniziata molto prima rispetto all'Italia.

Negli anni '60 la neoplasia gastrica era ancora la più importante nel nostro Paese mentre, ormai, non era più così negli altri Paesi come, ad esempio, gli U.S.A. Per quanto concerne la popolazione di sesso femminile, solo negli anni '50 il tumore gastrico era il più frequente, superato già nella decade successiva dal tumore alla mammella e del grosso intestino.

Anche se il trend per il tumore gastrico nella popolazione sia femminile che maschile è chiaramente in declino, il numero di casi è tale che, soprattutto in alcune aree italiane (in particolare in Romagna ed in Toscana), tale patologia rappresenta ancora un problema di rilevanza sociale.

Quindi continuare a lavorare sul piano della ricerca epidemiologica sui fattori causali rappresenta ancora una priorità e la scoperta di *H. pylori* ha rappresentato una innovazione per quanto concerne gli ipotetici meccanismi alla base della cancerogenesi gastrica.

Un Working Group dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), riunito nel giugno 1994 (16), valutava il rischio cancerogeno dell'infezione con alcuni agenti infettivi come lo Schistosoma e, soprattutto, l'*Helicobacter pylori*, e concludeva con un giudizio molto netto, e sostanzialmente inatteso per quanto riguarda la parte epidemiologica, affermando che esisteva evidenza sufficiente nell'uomo per l'effetto cancerogeno dell'infezione con *H. pylori*; in seguito a tale valutazione *H. pylori* veniva classificato nel gruppo I, cioè nel gruppo dei cancerogeni definiti (come l'asbesto ed il benzopirene), sollevando qualche perplessità nella comunità scientifica internazionale.

La base scientifica ed epidemiologica della decisione di classificare l'infezione da *H. pylori* come cancerogeno veniva principalmente da tre studi casi-controllo "nested" in coorti, cioè studi con volontari per i quali era stato raccolto un campione di sangue alcuni anni prima che venisse diagnosticato il cancro.

Il numero di casi di tumore gastrico in queste coorti era relativamente piccolo: 29 casi nello studio inglese (17), 109 in quello americano (18) ed altrettanti nello studio condotto alle Hawaii (19).

I rischi relativi erano comunque estremamente importanti per i soggetti portatori di infezione da *H. pylori* (variazioni da 2.8 a 3.6 fino a 6 volte).

Al di là di alcuni aspetti metodologici (questi studi non aggiustavano mai per il livello socio-economico) che fanno ritenere che l'interpretazione di questi rischi relativi debba essere un po' più articolata, più recentemente sono stati pubblicati altri studi che hanno ridimensionato la stima del rischio connesso all'infezione da *H. pylori*.

L'altra grossa categoria di studi che hanno costituito la base per questo giudizio della IARC sono gli studi cosiddetti "ecologici", cioè di correlazione geografica tra la sieroprevalenza in una popolazione ed i tassi di mortalità o di incidenza per tumore gastrico in quella stessa popolazione.

Forse lo studio più famoso è quello europeo noto come EUROGAST (20) (Palli come Local Investigator), che presentava un risultato estremamente significativo.

Questo studio viene spesso riportato, a livello della comunità scientifica internazionale, come un esempio di una forte associazione positiva tra la sieroprevalenza e la mortalità o l'incidenza del cancro gastrico; in realtà esiste la possibilità di interpretazioni alternative, nel senso che si può anche affermare che nel gruppo dei Paesi europei originariamente coinvolti nello studio non c'è correlazione (21) mentre quasi tutto l'effetto è dovuto al confronto tra i due estremi, il Giappone e gli USA.

Se nello studio, poi, fossero stati coinvolti altri Paesi come quelli africani dove esiste una sieroprevalenza che tende al 100% ed una incidenza del tumore gastrico praticamente nulla, avremmo avuto dei risultati molto diversi.

Quindi l'interpretazione dell'evidenza è, a tutt'oggi, estremamente complessa e molto articolata.

Anche l'analisi dei dati relativi ad una zona italiana ad alta incidenza (Forlì) mostra una mancanza di significativa differenza e di prevalenza nell'infezione da *H. pylori* fra i due tipi istologici di carcinoma gastrico, e questo potrebbe far pensare ad un ruolo marginale del batterio nella patogenesi del cancro gastrico.

Altri fattori contrari ad un ruolo di rilievo di *H. pylori* sono la mancanza di correlazione fra distribuzione geografica di *H. pylori* e del carcinoma gastrico, la prevalenza tra i maschi e le femmine, uguale per l'infezione e diversa per il cancro, il costante aumento dei carcinomi gastrici cardiaci e diffusi, il fatto che il carcinoma gastrico tenda a diminuire mentre l'infezione da *H. pylori* è in costante aumento.

In conclusione, il meccanismo patogenetico del carcinoma gastrico appare come il risultato di una complessa interazione fra fattori ambientali, dietetici e genetici.

In definitiva, non c'è evidenza di una associazione tra sieroprevalenza dell'infezione nei pazienti dispeptici e mortalità per carcinoma gastrico nelle diverse aree geografiche del nostro Paese.

Risultati preliminari per alcuni ceppi di *H. pylori* fanno pensare che sia invece possibile dimostrare un'associazione più specifica tra uno o più sottotipi (in particolare CagA+) ed il rischio di questa neoplasia.

## Tipizzazione antigenica e cancro

Recenti studi hanno dimostrato che pazienti con carcinoma gastrico hanno anticorpi sierici contro la proteina CagA di *H. pylori* significativamente più spesso di pazienti dispeptici *H. pylori* positivi ma senza tumore (22); questa osservazione è stata confermata da uno studio sulla presenza di geni cagA nei ceppi isolati (23).

La proteina CagA è un antigene immunodominante espresso dal 50% circa dei ceppi di *H. pylori* isolati da pazienti dispeptici.

Essa viene prodotta dalla maggior parte dei ceppi citotossici di *H. pylori* e studi microbiologici e sierologici basati sulla ricerca della tossina vacuolizzante di *H. pylori* (una citotossina chiamata VacA) in ceppi isolati da pazienti con diversa patologia hanno confermato l'esistenza di un più alto rischio di cancerogenicità nei pazienti infettati da ceppi citotossici (24; 25; 26); sembra, dunque, che i ceppi associati più strettamente allo sviluppo di cancro gastrico siano quelli che esprimono CagA e/o VacA (*H. pylori* tipo I).

Secondo alcuni ricercatori, *H. pylori* è capace di stimolare i polimorfonucleati (PMN) a produrre fattori mutageni (27).

Poiché l'espressione di CagA appare legata ad una aumentata capacità da parte del batterio infettante di indurre una forte risposta infiammatoria locale, queste ricerche starebbero ad indicare che la via che porta allo sviluppo di un cancro dello stomaco nei pazienti infettati da questo microorganismo passa attraverso l'induzione di una risposta infiammatoria particolarmente intensa da parte dei batteri che esprimono la proteina CagA e/o la citotossina VacA.

La proprietà di attrarre e stimolare PMN da parte dei ceppi CagA positivi di *H. pylori* sembra sia da attribuire alla presenza di fattori, coespressi dal genoma batterico, capaci di indurre la secrezione di elevati livelli di Interleuchina-8 (IL-8) da parte dell'epitelio gastrico colonizzato (28; 29); l'IL-8 ha un ruolo centrale nell'attrarre e stimolare i PMN.

Questo effetto proinfiammatorio non è però dovuto a questo antigene in sé, ma a dei fattori coespressi insieme a CagA (30, 31, 32) e, dunque, CagA si può considerare come un marcatore di patogenicità batterica.

L'infezione da ceppi CagA positivi di *H. pylori* sembra, dunque, una condizione necessaria per lo sviluppo di cancro gastrico ma, ovviamente, non è sufficiente, perché, altrimenti, l'incidenza di tale neoplasia sarebbe molto più alta di quanto effettivamente essa sia.

Vi sono dei fattori concausali che non hanno minore importanza.

Uno di tali fattori è stato ipotizzato consistere nell'epoca di infezione; si suppone, infatti, che se l'infezione è acquisita in minore età essa interessa quasi sempre tutto lo stomaco.

La distruzione conseguente delle cellule parietali porta ad una ipocloridria, condizione che, se da un lato riduce la formazione di ulcere peptiche in quanto “no acid, no ulcer”, dall’altro consente ai batteri della cavità orale di proliferare nello stomaco e di esporre l’epitelio gastrico ai prodotti del metabolismo batterico, come sostanze azotate potenzialmente tumorigene.

Due ulteriori fattori possono aggravare le cose; i PMN, stimolati in particolare dai ceppi CagA positivi, si esibiscono nel cosiddetto “burst ossidativo” che porta alla formazione di radicali liberi, tra i quali, particolarmente dannosi, quelli dell’ossigeno (33, 34).

L’infezione da *H. pylori* CagA positivi si accompagna, tra le altre cose, a diminuite concentrazioni di vitamina C nel succo gastrico (35).

Elevati livelli di radicali liberi e basse concentrazioni di vitamina C sono condizioni che predispongono allo sviluppo di carcinoma dello stomaco.

E’ noto che l’incidenza di cancro gastrico è più elevata nelle popolazioni che consumano molto sale nella loro dieta e che il sodio, nell’animale da esperimento, è un cocancerogeno.

Queste osservazioni trovano, forse, una spiegazione patogenetica nell’attività posseduta dalla tossina VacA di alterare una fosfatasi alcalina potassio-dipendente cellulare che regola il traffico di sodio a livello della membrana (36).

Una recente osservazione, infine, chiude il cerchio; un elevato indice di replicazione cellulare gastrica (condizione che si osserva normalmente in questi casi) correla con un forte consumo di sale solo in pazienti *H. pylori* positivi (37).

Una prolungata infiammazione della mucosa gastrica, una aumentata proliferazione cellulare, l’insorgenza di gastrite atrofica e di metaplasia intestinale - tutte condizioni indotte preferenzialmente da ceppi citotossici CagA positivi di *H. pylori* - più il danno aggiuntivo indotto da elevati livelli di sodio su una mucosa in cui il metabolismo di tale sostanza è già stato pesantemente alterato dalla citotossina, più altri fattori come un basso consumo di vegetali freschi e di vitamine, potrebbero avere un ruolo nei primi stadi della carcinogenesi nei pazienti infettati da ceppi citotossici di *H. pylori*.



## La proliferazione dell'epitelio gastrico

L'epitelio dello stomaco va incontro ad un costante rinnovamento, importante per la funzionalità della barriera mucosa gastrica.

Tale rinnovamento dura dai 3 ai 5 giorni ed ha luogo nelle foveole gastriche dove hanno sede cellule indifferenziate in costante proliferazione.

Da questa sede tali cellule migrano verso la superficie libera, andando incontro ad un processo di maturazione che comporta la formazione di cellule colonnari contenenti mucine neutre importanti per la protezione della mucosa contro i fattori aggressivi endoluminali (acido cloridrico e pepsina).

Infine, le cellule senescenti inefficaci vanno incontro ad un fenomeno di morte programmata (apoptosi) controllata dai linfociti intraepiteliali.

La conoscenza del pattern proliferativo dell'epitelio gastrico in corso di infezione da *H. pylori* può essere importante per due ordini di motivi:

a) il germe è il principale agente capace di indurre modificazioni patologiche dello stomaco e quindi di alterare la barriera mucosa gastrica;

b) l'infezione di lunga data determina lo sviluppo di metaplasia intestinale, anello di congiunzione tra la gastrite ed il carcinoma gastrico di tipo intestinale.

Il turn over cellulare dell'epitelio gastrico è profondamente modificato dall'infezione da *H. pylori*; questa alterazione comprende sia un aumento delle cellule in attività proliferativa che un'estensione del sito della proliferazione (Fig. 5).

Ciò comporta la sostituzione delle cellule colonnari contenenti mucine neutre con cellule immature ancora in attività proliferativa, determinando una riduzione dell'efficacia della barriera mucosa gastrica e favorendo l'aggressività dei fattori intraluminali, con un aggravamento del danno indotto dall'*H. pylori*.

E' stato anche verificato che le alterazioni del pattern proliferativo indotte dall'infezione con *H. pylori* sono reversibili dopo eradicazione dello stesso nei pazienti con gastrite cronica attiva con o senza segni endoscopici di erosioni croniche antrali.

Tuttavia l'elevato numero di cellule proliferanti e l'estensione del sito di rigenerazione rimangono invariati, anche dopo la scomparsa del microbo, nei foci di metaplasia intestinale sia completa che incompleta.

La reversibilità delle alterazioni proliferative dopo terapia eradicante suggerisce che la scomparsa del germe si accompagna ad un ripristino della normale funzione di barriera mucosa, rendendo in parte ragione della mancanza di recidive della malattia peptica dopo eradicazione dell'*H. pylori*.

E' possibile ipotizzare che il perdurare per lungo tempo di un pattern rigenerativo alterato, possa portare, per azione di agenti mutanti, ad una modifi-



**Figura 5. Gastrite cronica attiva *H. pylori* +. Colorazione immunoistochimica per PCNA. (Nuclei positivi in rosso; 400x). Intensa attività proliferativa.**

cazione del genoma cellulare, dando origine a cloni in prima fase metaplastici ed alla fine francamente neoplastici.

Questa ipotesi è avvalorata dall'evidenza sperimentale di mutazioni genetiche nelle aree di metaplasia intestinale.

## Genoma e tumorigenesi

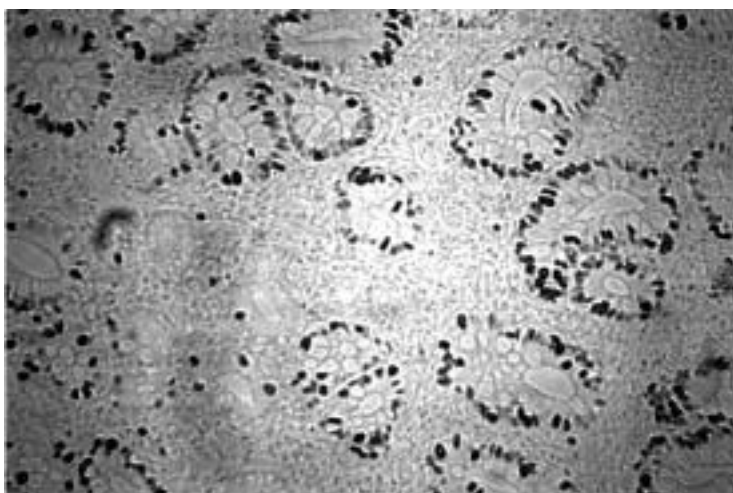
Il gene p53 è un “guardiano del genoma”; cellule che presentano mutazioni in questo gene sono ad alto rischio per trasformazione maligna (38) e le mutazioni nel gene p53 rappresentano la più frequente alterazione genica nei tumori solidi maligni umani (39).

Alte percentuali di mutazioni per il gene p53 sono state scoperte in lesioni gastriche precancerose (40) e nel carcinoma gastrico di tipo intestinale (41, 42, 43). Pazienti portatori di carcinoma gastrico che presentano accumulo di proteina p53 in immunohistochimica hanno una sopravvivenza peggiore dei pazienti affetti dalla stessa patologia neoplastica ma senza accumulo di p53 (44, 45).

Le alterazioni della p53, comunque, sembrano essere un evento precoce nella cancerogenesi gastrica; d’altro canto, il primo evento differenziativo riconoscibile nella tumorigenesi del carcinoma gastrico di tipo intestinale è la metaplasia intestinale, la quale è stata associata epidemiologicamente all’infezione da *H. pylori* (46, 47).

Dai dati in nostro possesso sembra si possano formulare almeno due principali considerazioni:

1) la presenza di positività all’immunocolorazione nucleare per la p53 è stata osservata in un’alta percentuale di pazienti con metaplasia intestinale incompleta (Fig. 6) e ciò sembra correlare positivamente con la presenza di una infezione associata da *H. pylori*.



**Figura 6. Intensa reazione positiva nucleare all’immunocolorazione per p53.**

2) sembra esistere un chiaro incremento di proliferazione delle cellule epiteliali in pazienti con metaplasia intestinale diffusa incompleta a paragone dei pazienti di controllo, e questa iperproliferazione sembra coinvolgere le zone II e III (compartimenti proliferativo e profondo) superiori alla muscularis mucosae, mentre la zona I (compartimento superficiale) è meno coinvolta.

Dai nostri dati sembra confermato che la mutazione del gene per la p53 può essere un evento precoce nella cancerogenesi dello stomaco.

Stimoli mutageni correlati od indotti dalla presenza di *H. pylori* potrebbero dare il via all'induzione di alterazioni della p53 nella metaplasia intestinale; interessante è che recentemente anche una attivazione del gene c-myc è stata descritta in relazione a metaplasia intestinale correlata ad *H. pylori* (48).

Perciò l'*H. pylori* potrebbe essere coinvolto nell'induzione di metaplasia intestinale, insieme con il reflusso di bile, non solo agendo come un fattore ambientale di lunga durata (47, 49), ma anche per mezzo di fattori sconosciuti ad esso legati o da esso indotti e che potrebbero rappresentare stimoli mutageni sulla p53, sul c-myc e probabilmente su altri importanti geni che potrebbero essere coinvolti con un meccanismo in qualche modo legato all'*H. pylori*, come, per esempio, bcl-2, anch'esso risultato attivato in estese zone di proliferazione di metaplasia intestinale (50, 51); tutto ciò potrebbe suggerire che una inibizione dell'apoptosi potrebbe essere la base dell'incremento della proliferazione cellulare in tali zone. Da questo punto di vista, mentre l'*H. pylori* sembra inibire la proliferazione delle cellule epiteliali nelle zone direttamente colonizzate (52), una risposta infiammatoria cronica e probabili fattori collegati od indotti dall'*H. pylori* potrebbero dare luogo ad un'iperproliferazione in zone non direttamente infettate come quelle in metaplasia.

*Helicobacter pylori* potrebbe, quindi, giocare un ruolo centrale nell'innescare gli eventi che conducono sia alla metaplasia intestinale sia alla cancerogenesi a partenza da essa e si conferma che il tipo incompleto di metaplasia intestinale può rappresentare una condizione cruciale nella quale la progressione cancerogena può essere ancora prevenuta da opportuni follow-up e terapia.

## Conclusioni

E' stato suggerito che il carcinoma gastrico di tipo intestinale sia preceduto da una catena di eventi (gastrite cronica atrofica, metaplasia intestinale, displasia) mentre, al contrario, la neoplasia di tipo diffuso mancherebbe di precursori riconoscibili.

Il primo anello del processo carcinogenico, che potrebbe innescare i successivi, è la possibile azione attivante esercitata da *H. pylori* su alcuni fattori di crescita.

Questa attività mitogenica, comunque, potrebbe non essere solo un evento locale; infatti l'infezione da *H. pylori* è tipicamente "a chiazze" ma induce una reazione infiammatoria diffusa nella mucosa.

Alcuni dati sembrano dimostrare che, mentre *H. pylori* potrebbe indurre una inibizione locale sia della migrazione cellulare che della proliferazione attraverso meccanismi sia VacA-mediati (53) che VacA/CagA-indipendenti (54), l'infiammazione legata ad *H. pylori* o fattori legati o indotti da *H. pylori* risultino in una iperproliferazione delle cellule epiteliali (55, 56).

Alcuni dati preliminari sembrano indicare che solo la coesistenza di CagA e della risposta ad almeno una delle subunità di ureasi (A o B) abbia un ruolo nell'indurre un'infiammazione attiva e, quindi, tutti gli eventi morfologici ad essa correlati.

D'altra parte l'iperproliferazione cellulare trovata nella mucosa infettata da *H. pylori* potrebbe essere dovuta a mediatori della risposta infiammatoria dell'ospite, come IL-8 e/o fattori di crescita che sono noti per essere attivati da antigeni di *H. pylori* come CagA.

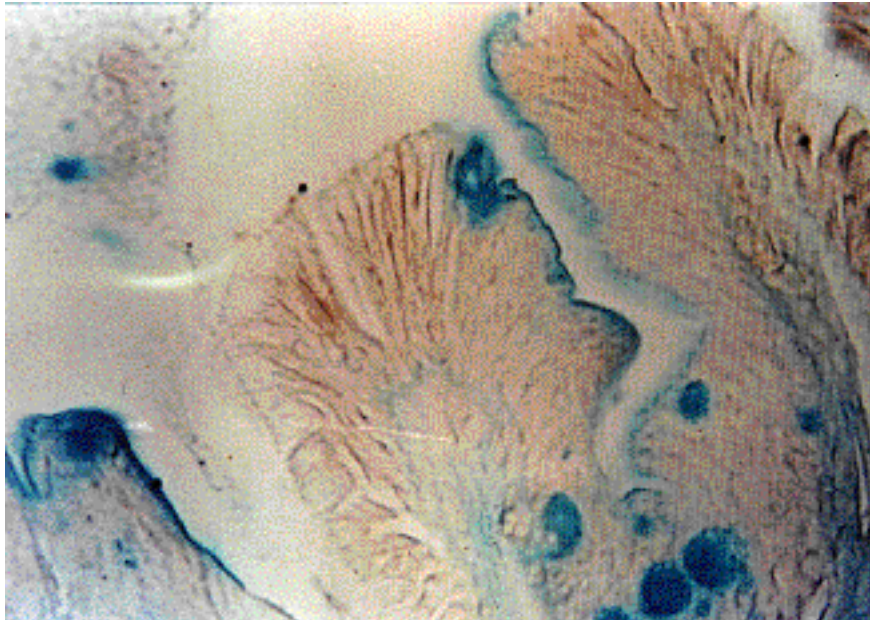
Il successivo anello della catena è l'aumentata immunocolorazione per alcuni oncogeni nella gastrite atrofica *H. pylori*-correlata e nella metaplasia intestinale (57, 58, 59).

L'infezione cronica da *H. pylori* e l'iperproliferazione delle cellule epiteliali potrebbero rappresentare stimoli appropriati per lo sviluppo della metaplasia intestinale.

Gli oncogeni potrebbero essere attivati da un'alterazione della regolazione ambientale.

L'attivazione del gene ras-p21 (57) potrebbe essere il primo passo nella cancerogenesi *H. pylori*-associata (Fig. 7), seguito poi dall'attivazione o dalla mutazione di c-myc (58), p53 (59) e bcl-2 (50, 51).

La catena di eventi proposta è solo speculativa ed abbisogna di ulteriori conferme, ma se essa, od un'altra successione di eventi, fosse dimostrata, sarebbe possibile scegliere l'approccio terapeutico ed il livello di intervento in modo più mirato ed appropriato.



**Figura 7. Espressione di membrana dell'oncoproteina ras p21 in corso di metaplasia intestinale (oncoproteina in nero; 400x). In blue (Alcian pH3) le mucine acide tipiche della mucosa intestinale. (Cortesia del Dr. E. Ierardi).**

## Linfomi ed *Helicobacter pylori*

### Linfoma Gastrico Primitivo MALT-associato

*Helicobacter pylori* e linfoma gastrico sono accomunati da importanti legami biologici e da alcune coincidenze storiche singolari.

Entrambi nello stesso anno, il 1983, vengono per così dire, “riscoperti” e rivalutati sotto un diverso profilo interpretativo.

La riscoperta degli “unidentified curved bacilli” (1) accolta da molti e per alcuni anni con scetticismo, avrebbe aperto impensabili prospettive di indagine e di intervento terapeutico nella patologia gastroduodenale.

Nello stesso anno Isaacson e Wright (60) riconoscono la peculiarità morfologica e clinica dei linfomi a basso grado di malignità del tratto gastrointestinale, fino ad allora considerati alla stessa stregua dei linfomi a primitiva insorgenza linfonodale. In alcuni linfomi gastrointestinali vengono, infatti, individuati aspetti che li accomunano al tessuto linfoide associato alle mucose (MALT), questa particolare struttura linfatica, esemplificata dalle placche di Peyer dell'intestino tenue, adattata a proteggere superfici mucose direttamente esposte all'ambiente esterno.

Nella seconda metà degli anni ottanta si va delineando il ruolo dell'*Helicobacter pylori* quale agente eziopatogenetico della gastrite cronica (61), dell'ulcera duodenale (62) e gastrica ed, infine, del carcinoma gastrico (19, 17). Nello stesso periodo le caratteristiche cliniche e patologiche del Linfoma Gastrico Primitivo (LGP) MALT-associato vengono ulteriormente caratterizzate, grazie soprattutto alle ricerche del gruppo di Isaacson (63).

Il primo incontro ufficiale fra *H. pylori* e linfoma gastrico porta la data del 1991, quando Wotherspoon e coll. (64) segnalano l'associazione fra infezione da *H. pylori* e LGP. In oltre il 90% dei pazienti con linfoma gastrico è presente il microorganismo; nella mucosa adiacente viene evidenziata una gastrite follicolare, pattern costante di risposta all'infezione da *H. pylori*, in cui il tessuto linfoide mostra caratteri simili per organizzazione e fenotipo al MALT. Negli anni successivi la relazione fra *H. pylori* e LGP si dimostra sempre più stretta, conferendo all'*H. pylori* un importante ruolo etiopatogenetico nello sviluppo del LGP.

Le evidenze epidemiologiche, morfologiche e cliniche che legano *H. pylori* e LGP sono, ormai, numerose e significative.

La presenza dell'*H. pylori* è stata dimostrata, come già citato, nella mucosa gastrica in quasi tutti i pazienti con LGP (64, 65). In popolazioni con elevata prevalenza di infezione da *H. pylori* si osserva una elevata incidenza di LGP

(66); questo nostro lavoro aveva segnalato una elevata incidenza di linfomi gastrici in un'area della provincia di Belluno, dove la prevalenza di infezione da *H. pylori* raggiungeva percentuali attorno al 90%; questi dati venivano comparati con equivalenti comunità inglesi in cui l'incidenza di questo tipo di linfoma era di circa 10 volte inferiore e si accompagnava ad una prevalenza di infezione da *H. pylori* in circa il 40% della popolazione. Uno studio successivo del gruppo della Parsonnet (67) sulla valutazione di due ampie coorti di popolazione dimostrava che:

- l'infezione da *H. pylori* si associa allo sviluppo di linfomi gastrici, ma non a linfomi NH di altre sedi corporee
- il rischio di sviluppare un LGP è più elevato (6 volte) in soggetti *H. pylori* positivi
- l'infezione precede di anni la diagnosi di linfoma gastrico.

Un batterio strettamente correlato all'*H. pylori*, l'*Helicobacter felis*, provoca nel topo lesioni linfoproliferative simili al LGP dell'uomo (68). Un ruolo diretto dell'*H. pylori* nello stimolare la proliferazione linfomatosa è stato, poi, dimostrato in studi di biologia cellulare in cui si è osservato come alcuni ceppi di *H. pylori* stimolino le cellule B del LGP ad esprimere antigeni di attivazione, a proliferare ed a sintetizzare immunoglobuline tumorali; questa azione necessita ed è mediata da cellule T, che riconoscono in maniera specifica determinati ceppi di *H. pylori* (69). Per poter esercitare questo effetto le cellule T, di prevalente fenotipo CD4, necessitano di un contatto diretto con le cellule B ed i segnali di stimolazione a quest'ultime sono veicolati, almeno in parte, attraverso il sistema CD40 ed il suo ligando CD40L (70). E' questo il meccanismo biologico che può rendere ragione della sorprendente osservazione clinica della regressione dell'infiltrato linfomatoso dopo eradicazione dell'infezione da *H. pylori* con trattamento antibiotico (71): l'eliminazione dello stimolo antigenico rappresentato dall'*H. pylori* fa venire meno la trasmissione di segnali di stimolazione alle cellule B linfomatose da parte delle cellule T, interrompendo una sequenza etiopatogenetica fondamentale per la proliferazione linfomatosa gastrica.

Tuttavia, il ruolo dell'*H. pylori* nella linfomagenesi gastrica inizia in una fase ancora più precoce. Lo stomaco, pur essendo la sede più frequente di linfomi MALT, è, in condizioni normali, privo di tessuto linfoide. L'*H. pylori* può spiegare anche questo paradosso. La mucosa gastrica acquisisce e sviluppa un tessuto linfoide tipo MALT, organizzato in follicoli, come specifica risposta all'infezione da *H. pylori* (72); questo tessuto linfoide è pertanto il requisito necessario, anche se non sufficiente, per lo sviluppo del linfoma.

Il ruolo dell'*H. pylori* non sembra, tuttavia, limitarsi alla preparazione delle condizioni tissutali propizie allo sviluppo del LGP. La risposta immunitaria evocata dall'*H. pylori* è sicuramente complessa. E' verosimile che fenomeni autoimmunitari siano coinvolti, causati dal mimetismo antigenico fra *H. pylori* e mucosa gastrica (73) e che in questo ambito, a somiglianza di quanto



avviene in altri organi (tiroide e ghiandole salivari), possa svilupparsi un linfoma MALT. Tuttavia, l'*H. pylori* sembra conservare, come dimostrano le evidenze biologiche e cliniche, un ruolo attivo di stimolazione anche quando il linfoma è già presente e diagnosticabile. Questo fatto differenzia i rapporti fra *H. pylori* e linfoma da quelli fra *H. pylori* e cancro gastrico. Al momento della diagnosi di carcinoma gastrico spesso l'*H. pylori* non è più presente, in quanto il microambiente gastrico che prelude ed accompagna il carcinoma gastrico, in particolare quello di tipo intestinale, impedisce la sopravvivenza del batterio. I processi patologici innescati dall'*H. pylori*, l'atrofia e la metaplasia intestinale, possono, infatti, portare alla sua eliminazione.

E' verosimile che anche differenze di ceppo batterico giochino un ruolo nella diversificazione della patologia neoplastica a carico della mucosa gastrica. L'indicazione che in pazienti con carcinoma gastrico sia prevalente, rispetto ai pazienti con linfoma, una infezione con ceppi produttori di tossina vacuolizzante viene infatti da studi recenti (74).

La morfologia istopatologica del LGP a basso grado di malignità, con aspetti di differenziazione plasmacellulare subepiteliale, presenza di blasti, fenomeni di colonizzazione follicolare, suggerisce la presenza di una risposta immunitaria in atto, anche se anormale. Gli studi di biologia cellulare già citati (69, 70), dimostrano come l'*H. pylori* continui a stimolare una risposta immunitaria neoplastica, specifica per determinati ceppi batterici, T-dipendente. E' su questo meccanismo patogenetico che probabilmente agisce il trattamento eradicante, privando la neoplasia di uno stimolo proliferativo essenziale, mediato dalle cellule T. L'aver individuato un agente batterico come fonte di stimolo proliferativo mediato da cellule T non deve far considerare il linfoma gastrico unicamente come reazione, anche se anomala, ad uno stimolo esterno. Le immunoglobuline prodotte dal linfoma gastrico non sono, infatti, dirette contro determinanti antigenici batterici, ma, nei pochi casi sinora caratterizzati, contro un autoantigene delle plasmacellule del tessuto MALT indotto dall'*H. pylori* o contro determinanti antigenici con ampia distribuzione tissutale (75, 76). Questo dato porta ulteriore supporto alla tesi della gastrite da *H. pylori* come substrato per l'insorgenza del linfoma gastrico e sottolinea l'importanza di fenomeni autoimmunitari nella risposta anti-*H. pylori*. Il fattore limitante nella disseminazione del linfoma gastrico potrebbe risiedere, appunto, nella localizzazione gastrica dell'*H. pylori*, almeno fino a quando ulteriori mutazioni genetiche non intervengano a rendere la cellula neoplastica capace di sopravvivere e proliferare autonomamente.

I processi di interazione cellulare fra linfociti T e B osservati nel LG non sono fenomeni isolati nella patologia linfomatosa: interazioni complesse, che verosimilmente sottendono processi immunitari in atto, anche se indotti da antigeni al momento sconosciuti, si osservano anche in linfomi nodali a basso grado di malignità, come il linfoma follicolare ed il linfoma linfocitico.

L'individuazione dei peculiari rapporti biologici fra *H. pylori* e LGP può aprire nuove prospettive di indagine e di terapia anche in questi linfomi nodali a basso grado, per i quali al momento attuale non vi è possibilità di guarigione. Dati di patologia animale possono fornire ulteriori indicazioni sulle interazioni biologiche in questi tipi di linfomi. I topi SJL sviluppano spontaneamente dei linfomi a livello di placche di Peyer che rapidamente vanno incontro a disseminazione. Si tratta di linfomi B con una significativa quota di linfociti T, prevalentemente T-helper. Questi linfomi hanno una caratteristica: essi richiedono la presenza di una risposta immunitaria intatta nell'ospite per la proliferazione neoplastica *in vivo*: qualora, con varie metodologie, si comprometta la capacità di risposta immunitaria, inibendo la componente T, il linfoma B regredisce o rimane in uno stato di latenza (77).

Questi dati suggeriscono come la manipolazione di queste interazioni cellulari nei linfomi a basso grado possa permettere di controllare la malattia e, forse, la terapia antibiotica nel linfoma gastrico ne è la prima applicazione pratica *in vivo*.

## Trattamento

Il trattamento antibiotico del linfoma gastrico B MALT a basso grado di malignità *H. pylori* associato, si va affermando come trattamento di prima scelta, nei casi in stadio IE (malattia confinata alla parete gastrica, senza interessamento linfonodale o sistemico).

Il primo gruppo di 6 pazienti pubblicato, aveva mostrato regressione dell'infiltrato linfomatoso in 5 di essi dopo eliminazione del batterio (71); regressione dell'infiltrato si era potuta osservare anche nel 6° caso dopo un tempo di osservazione più lungo (78). Questa prima segnalazione ha dato l'avvio alla pubblicazione di numerosi studi limitati a piccole serie e, nel contempo, all'impostazione di trials clinici multicentrici con ampie casistiche, i cui risultati cominciano ad apparire in letteratura (79 - 83).

I risultati di questi studi, che contano ormai almeno un centinaio di casi, confermano la elevata percentuale (70-90%) di regressione dell'infiltrato linfomatoso dopo trattamento antibiotico. I tempi di risposta dopo eradicazione sono variabili: la maggior parte dei pazienti mostra risoluzione del quadro endoscopico ed istopatologico già al primo controllo endoscopico, effettuato generalmente 1 o 2 mesi dopo la fine del trattamento antibiotico. In altri casi i tempi di risposta sono più lunghi con possibilità di regressione anche dopo un anno o più dal trattamento.

E' stata dimostrata regressione del linfoma gastrico anche in pazienti pediatriche (84). L'infiltrato linfomatoso può, tuttavia, riapparire in caso di

reinfezione da *H. pylori* (85), e talora anche in assenza del batterio (86). Questi dati mostrano come l'eradicazione dell'*H. pylori* possa rappresentare il primo approccio terapeutico, privo di rischi e spesso risolutivo, nel linfoma B-MALT a basso grado di malignità. Vi sono tuttavia, al momento, alcuni punti di incertezza, che rendono altamente raccomandabile l'effettuazione di questo trattamento nell'ambito di trials clinici controllati, al fine di utilizzare protocolli diagnostici e di follow up accurati.

Anche se il follow up dei primi pazienti trattati ha già superato i 3 anni e la regressione dell'infiltrato linfomatoso sembra persistere, ancora nulla si conosce su quello che è il destino delle cellule linfomatose private di questi stimoli proliferativi. Si può ipotizzare una loro morte per apoptosi, come avviene in altri modelli fisiologici e sperimentali quando si privano le cellule di specifici fattori di crescita. Una ulteriore possibilità è la differenziazione terminale in plasmacellule, fatto questo che potrebbe giustificare la lenta regressione di alcuni casi, la persistenza di dati di monoclonalità con tecnica PCR e la possibilità di ripresa della malattia (86). E', pertanto, indicato uno stretto controllo clinico ed endoscopico dei pazienti trattati con terapia antibiotica.

Molti sono ancora gli aspetti dei rapporti fra linfoma gastrico ed *H. pylori* che devono essere approfonditi. Uno di essi è certamente il perché la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* non si correla con la incidenza della patologia neoplastica gastrica in tutte le aree geografiche, ma, apparentemente, solo nel mondo occidentale. E' difficile, al momento attuale, comprendere i motivi per cui aree con elevatissima prevalenza di infezione da *H. pylori*, come l'Africa, abbiano apparentemente tassi molto ridotti di incidenza di patologia gastrica neoplastica (87). E' possibile che il sistema HLA o fattori ambientali comuni nei paesi occidentali giochino un ruolo particolare (88) anche se al momento non si hanno dati certi. L'*H. pylori* è sicuramente una delle cause del linfoma gastrico, ma non l'unica. L'infezione causa l'accumulo di tessuto linfoide in un tessuto che normalmente ne è privo: l'infezione persistente con l'innescare di fenomeni autoimmunitari può condurre all'iperplasia linfoide con esposizione di una elevata popolazione linfoide proliferante a sostanze mutagene, eventualmente presenti nella dieta (89). E' possibile, infine, come sopra accennato, che esistano ceppi di *H. pylori* con diverso potenziale linfomagenico.

I recenti risultati terapeutici hanno risvegliato un notevole interesse sull'argomento; molti sono gli studi cooperativi attualmente in corso: essi permetteranno di fornire risposte adeguate ai quesiti ancora aperti.

## Diagnosi dell'infezione da *H. pylori*

Per la diagnosi di infezione da *Helicobacter pylori* sono attualmente disponibili varie metodiche, raggruppabili essenzialmente in due categorie principali: metodiche invasive e non invasive.

*Invasive*: richiedono l'esecuzione di una endoscopia con prelievo di più frammenti biotici della mucosa dello stomaco, per minimizzare il rischio di false negatività dal momento che il batterio non è distribuito uniformemente sull'epitelio. Le metodiche generalmente impiegate sono: l'istologia, la coltura ed il test rapido all'ureasi, con sensibilità e specificità varianti fra l'80 ed il 98%.

Per quanto riguarda l'istologia, i suoi vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di valutare la carica batterica, la flogosi della mucosa ed eventuali aspetti concomitanti (metaplasia intestinale, displasia) e dalla possibilità di valutazione in senso retrospettivo mentre gli svantaggi sono rappresentati, oltre ovviamente all'aspetto invasivo, dai tempi necessari per la lettura da parte dell'anatomopatologo (che deve essere esperto) e dal costo.

Rispetto alla possibilità d'impiego dell'esame colturale nella pratica clinica routinaria, a fronte della possibilità offerta da tale metodica di tipizzare l'*Helicobacter* e di testarne la sensibilità ai vari agenti chemioterapici, stanno la complessità di esecuzione, le possibili interferenze dovute alla recente assunzione di sostanze farmacologiche, i costi elevati ed i lunghi tempi di attesa.

Il test all'ureasi si presenta, invece, di facile esecuzione e di basso costo. Si basa sulla produzione di ureasi da parte del batterio e sulla scissione, catalizzata da tale enzima, dell'urea fornita con il test in ammonio e bicarbonato, con relativo aumento del pH svelato da un indicatore colorimetrico. I test commerciali sono sia in fase solida (CLO-test) che liquida (CP-test) con possibilità di lettura già dopo alcuni minuti (ma una rivalutazione a distanza di ore può far cogliere delle positivizzazioni tardive). Gli svantaggi sono rappresentati dalla invasività e dalla diminuzione di sensibilità che segue all'assunzione di farmaci potenzialmente attivi sull'*H. pylori*.

*Non invasive*: hanno il grande vantaggio di non richiedere l'esecuzione di una EGDS e sono essenzialmente rappresentate dalla sierologia e dal breath test.

L'infezione da *Helicobacter pylori* induce una risposta immunitaria sia locale che sistemica, con produzione di anticorpi IgA ed IgG specifici che possono essere valutati con varie procedure fra cui la ELISA. Tale metodica affianca, ad una elevata sensibilità e specificità, una buona semplicità di esecuzione, un costo contenuto e la possibilità di essere utilizzata in vari tipi di studio; d'altra parte a tutt'oggi i risultati di diversi laboratori sono difficilmente

confrontabili, esiste una zona di difficile interpretazione dei risultati (quella attorno al cut off) e, soprattutto, tale metodica è condizionata nella sua utilità rispetto alla valutazione post-terapica della eradicazione, dal fatto che gli anticorpi antiHp persistono lungamente nell'individuo. Per quanto riguarda il breath test, anch'esso, come il test rapido, valuta l'attività ureasica ma sulla urea somministrata per via orale e marcata con C13 o C14.

Se l'infezione è presente, il bicarbonato marcato prodotto nella reazione catalizzata dall'ureasi batterica viene eliminato con il respiro e può essere quantificato attraverso la valutazione della radioattività emessa dal C14 (metodica più facile ma che prevede, appunto, la somministrazione di un mezzo radioattivo), oppure attraverso uno spettrografo di massa che valuta l'isotopo non radioattivo C13, metodica, questa, più complessa ma di uso possibile in ogni paziente e per più volte.

Ai vantaggi rappresentati dall'elevata specificità e sensibilità e dalla possibilità di essere impiegato in vari tipi di studio, il C-UBT unisce quella di poter essere usato per il follow up dei pazienti sottoposti a terapia eradicante, giacché il test è negativo se il batterio non è più presente contrariamente a quanto accade con la valutazione sierologica anticorpale. Possibili svantaggi sono, attualmente, il costo ancora elevato e la scarsa diffusione, oltre alla necessità di eseguire il test a distanza di almeno 1 mese dalla sospensione della somministrazione di farmaci attivi su *H. pylori* (antibiotici, bismuto, PPI). In conclusione, potendosi la diagnosi di infezione da *Helicobacter pylori* avvalere di varie metodiche, la scelta di quella più congrua andrà effettuata sulla base della situazione clinica e della necessità di ottenere una informazione piuttosto che un'altra.

<p style="text-align: center;"><b>Istologia</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Vantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• valutazione della carica batterica</li><li>• valutazione del grado di flogosi della mucosa</li><li>• valutazione di aspetti morfologici concomitanti</li><li>• possibilità di impiego per studi retrospettivi</li></ul> <p style="text-align: center;"><i>Svantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• costo</li><li>• tempi lunghi per la lettura</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Coltura</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Vantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• possibilità di tipizzare <i>H. pylori</i></li><li>• possibilità di valutare la sensibilità agli agenti chemioterapici</li></ul> <p style="text-align: center;"><i>Svantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• costo</li><li>• complessità di esecuzione</li><li>• tempi lunghi</li><li>• possibili interferenze farmacologiche</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Test rapido all'ureasi</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Vantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• facile esecuzione</li><li>• basso costo</li><li>• tempi brevi</li></ul> <p style="text-align: center;"><i>Svantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ridotta sensibilità post terapia eradicante</li></ul>
--

**Tabella 1. Metodiche diagnostiche invasive (richiedono l'esecuzione di una endoscopia con prelievo di frammenti bioptici).**

<p style="text-align: center;"><b>Dosaggio anticorpi specifici</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Vantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• semplicità di esecuzione</li><li>• costo basso</li></ul> <p style="text-align: center;">grande diffusione</p> <p style="text-align: center;"><i>Svantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• scarsa standardizzazione</li><li>• permanenza della positività anche post eradicazione</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>C-UBT</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Vantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• possibile impiego nel follow up dei pazienti</li><li>• utilizzabile in vari tipi di studio</li></ul> <p style="text-align: center;"><i>Svantaggi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• costo elevato</li><li>• scarsa diffusione</li></ul> <li>• possibili interazioni farmacologiche con terapie assunte recentemente</li>
---

**Tabella 2. Metodiche diagnostiche non invasive.**

## Indicazioni alla terapia eradicante

L'European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG), riunito a Maastricht, ha sviluppato alcune linee-guida europee per indicare come le nostre attuali conoscenze debbano tradursi dal punto di vista clinico a livello sia di medicina generale che di approccio specialistico (90).

L'eradicazione viene fortemente raccomandata in tutti i pazienti infettati con diagnosi di ulcera duodenale o gastrica, pregressa o attuale, inclusi quelli in remissione o che ricevono trattamenti di mantenimento con antisecretori.

La raccomandazione all'eradicazione è estesa ai pazienti con ulcera peptica sanguinante, nei quali deve essere accertata l'eventuale infezione e la terapia eradicante deve essere somministrata dopo la fase di sanguinamento. La terapia eradicante è fortemente raccomandata anche nei pazienti con diagnosi di MALT-linfoma gastrico a basso grado, dopo accurata stadiazione.

L'eradicazione è anche raccomandata, sulla base dei dati disponibili, nei pazienti con forme di gastrite avanzata e progressivamente ingravescente, come quelli che presentano metaplasia intestinale, atrofia e gastrite erosiva o ipertrofica.

Il trattamento è fortemente raccomandato anche nei pazienti sottoposti a resezione gastrica per early gastric cancer o lesioni preneoplastiche.

Sebbene i dati siano equivoci, l'eradicazione è raccomandata anche nei pazienti con dispepsia funzionale, previa esclusione, da parte dello specialista, di altre possibili cause dei sintomi presentati.

## Trattamento eradicante

Lo stesso European *Helicobacter pylori* Study Group che ha fissato i criteri secondo i quali la terapia eradicante sembra da raccomandarsi, ha indicato anche le modalità con cui tale trattamento deve essere effettuato.

L'indicazione è per la tripla terapia basata su Inibitori della Pompa Protonica (PPI), che consiste nell'associazione di un PPI e di altri due farmaci scelti fra claritromicina, un nitroimidazolico (metronidazolo o tinidazolo) e amoxicillina, tutti somministrati per una settimana.



<b>Fortemente raccomandate:</b>	
-Ulcera peptica (sia attiva che non)	Inequivocabili
-Ulcera peptica sanguinante	Inequivocabili
-MALT-linfoma gastrico a basso grado	Inequivocabili
-Gastrite con gravi anormalità	Convincenti
-Pregressa resezione per e.g.c.	Convincenti
<b>Raccomandate:</b>	
-Dispepsia funzionale (dopo indagine completa)	Equivoche
-Storia familiare di cancro gastrico	Equivoche
-Trattamento "long term" per GORD (sulla base di una osservazione che tale trattamento potrebbe accelerare la progressione della gastrite atrofica indotta da <i>H. pylori</i> nel corpo dello stomaco)	Convincenti
-Terapia con FANS attuale o programmata	Equivoche
-Dopo chirurgia gastrica per ulcera peptica	Convincenti
-Per desiderio del paziente	Equivoche
<b>Incerte:</b>	
-Prevenzione del cancro gastrico in assenza di fattori di rischi	Equivoche
-Soggetti asintomatici	Equivoche
-Malattia non del tratto digerente	Equivoche

**Tabella 3. Indicazioni per la terapia eradicante, livello del suggerimento e forza delle evidenze a supporto, secondo le linee guida proposte nella Consensus di Maastricht.**

In pratica i regimi terapeutici consigliati prevedono la somministrazione b.i.d. per una settimana di una dose standard di PPI ( 20 mg di omeprazolo, 30 mg di lansoprazolo, 40 mg di pantoprazolo) e:

-metronidazolo 400 mg / tinidazolo 500 mg b.i.d. + claritromicina 250 mg b.i.d.

-amoxicillina 1000 mg b.i.d. + claritromicina 500 mg b.i.d. (consigliata quando si sospetta una resistenza al metronidazolo)

-amoxicillina 500 mg t.i.d. + metronidazolo 400 mg t.i.d. (consigliata quando si sospetta una resistenza alla claritromicina)

**PPI 1 dose standard x 2/die associata con:**

-metronidazolo 400 mg/tinidazolo 500 mg x 2/die  
-claritromicina 250 mg x 2/die

per 7 giorni

oppure:

-amoxicillina 1000 mg x 2/die  
-claritromicina 500 mg x 2/die  
(in caso di probabile resistenza al metronidazolo)

per 7 giorni

oppure:

-amoxicillina 500 mg x 3/die  
-metronidazolo 400 mg x 3/die  
(in caso di probabile resistenza alla claritromicina)

per 7 giorni

**Tabella 4. Schema di trattamento eradicante secondo le linee guida proposte nella Consensus di Maastricht.**

## Bibliografia

1. Warren J.R., Marshall B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 321: 1273-5
2. Goodwin C.S., Armstrong J.A.: Microbiological aspects of *Helicobacter pylori*. *Eur. J Clin. Microbiol. Infect Dis.* 1990; 9: 1-13.
3. Jones D.M., Lessells A.M., Eldridge J.: *Campylobacter*-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin. Pathol.* 1984; 37: 1002-1006.
4. Mai U., Geis G., Leyng H.: Dimorphism of *Campylobacter pylori*. *Excepta Medica* 1989: 29-33.
5. Caselli M., Figura N., Brugnoli M. et al.: Principali fattori di virulenza dell'*Helicobacter pylori*. In: Barbara L., Biasco G., Corinaldesi R. eds. *Ruolo dell'Helicobacter (Campylobacter) pylori nelle malattie gastro-duodenali*. Ed. Themes, Torino 1991.
6. Wadstrom T., Lelwala-Guruge J., Wei S., Aleljung P., Ljungh A.: *Helicobacter pylori* haemagglutinins. Possible gut mucosa adhesins. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H eds. *Helicobacter pylori*. Springer-Verlag, Berlin 1990: 96-103.
7. Nakazawa T., Ishibashi M., Konishi H., Takemoto T., Shigeeda M., Kochiyama T.: Haemagglutination activity of *Campylobacter pylori*. *Infect Immun.* 1989; 57: 989-991.
8. Sidebotham R.L., Baron J.H.: Hypothesis: *Helicobacter pylori*, urease, mucus and gastric ulcer. *Lancet* 1990; II: 193-195.
9. Eaton K.A., Morgan D.R., Brooks C., Krakowk S.: Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991; 59: 2470-2475.
10. Birkholz S., Knipp U., Nietzki C., Adamek J., Opferkuch W.: Immunological activity of lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclear blood cells in comparison to lipopolysaccharide of other intestinal bacteria. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1993; 6: 317-324.

11. Crabtree J.E., Shallcross T.M., Heatly R.V., Wyatt J.I.: Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991; 32:1473-1477.
12. Raedsch R., Stiehl A., Pohl S., Plachky J.: Quantification of Phospholipase A2-activity of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1989; 96: 405.
13. Cover L, Glaser MY.: Purification characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Chem.* 1992; 9: 135-138.
14. Correa P.: A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988; 48: 3554-3560.
15. Palli D., Decarli A., Cipriani F., Sitas F., Forman D., Amadori D., Avellini C., Giacosa A., Manca P., Russo A., Samloff I.M., Fraumeni J.F. Jr, Blot W.J., Buiatti E.: *Helicobacter pylori* antibodies in areas of Italy at varying gastric cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1993; 2: 37-40.
16. International Agency for Research On Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 1994; vol.61 IARC, Lyon: 177-240.
17. Forman D., Newell D.G., Fullerton F., Yarnell J.W.G., Stacey A.R., Wald N., Sitas F.: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. Evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305.
18. Parsonnet J., Friedmann G.D., Vandersteen D.P., Orentreich N., Sibley R.K.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl. J Med* 1991; 325: 1127-1131.
19. Nomura A., Stemmermann G.N., Chjou P.H., Kato J. et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *New Engl. J. Med.* 1991; 325: 1132-1136.
20. Forman D., Moller H., Coleman M.: on behalf of The Eurogast Study Group. International association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1993; 342: 120-121 (Letter).
21. Forman D., Webb P., Newell D., Coleman M., Palli D., Moller H., Hengels K., Elder J, De Backer G on behalf of the EUROGAST STUDY

- GROUP. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362.
22. Crabtree J.E., Wyatt J.I., Sobala G.M., Miller G., Tompkins D.S., Primrose J.N. et al.: Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34: 1339-1343.
  23. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H., Cover T.I., Peek R.M., Stemmerman G.N. et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with increased risk of developing adenocarcinoma on the stomach among Japanese-American men in Hawaii. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 1356.
  24. Hirai M., Azuma T., Ito S., Kato T., Kohli Y., Fujiki N.: High prevalence of neutralizing activity to *Helicobacter pylori* cytotoxin in serum of gastric-carcinoma patients. *Int. J. Cancer.* 1994; 54: 56-80.
  25. Cirillo D.M., Morgando A., De Marco P., Sanseverino P., Gotta F., Perotto C., et al.: Detection of specific *Helicobacter pylori* antibodies response in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1356.
  26. Lehn N., Hatz R., Schutze S., Bayerdorffer E., Schaller E., Stolte M., et al. Phospholipase-C and phospholipase-A2 in *H. pylori* from patients with gastric cancer, MALT lymphoma or gastritis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1394.
  27. Hagman M, Danielsson D, Domeloff L.: Mutagenicity in *Helicobacter pylori* activated neutrophils. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1358.
  28. Crabtree J.E., Farmery S.M., Lindley I.J.D., Figura N., Peichl P., Tompkins D.S.: *CagA*/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 945-950.
  29. Crabtree J.E., Xiang Z., Lindley I.J.D., Tompkins D.S., Rappuoli R., Covacci A.: Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by *cagA* negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.* 1995; 48: 967-9.
  30. Lange N., Censini S., Xiang Z., Borodovsky M., Rappuoli R., Covacci A.: The *cagI* chromosomal region of *Helicobacter pylori* is type I-specific and encodes exporter molecules and invasion genes. In: Newell D.G., Ketley J., Feldman R.A. (eds), 8th International Workshop on Campylobacters,

*Helicobacters and related organisms*, 1995, Central Veterinary Laboratory (Weybridge), New Haw, U.K., Abt. E 2/3.

31. Akopyants N.S., Kersulyte D., Berg D.E.: *cagII*, a new multigene locus associated with virulence in *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): A1.
32. Clifton S., Roe B., Kersulyte D., Akopyants N.S., Drazek E.S., Berg D.E.: DNA sequence of *cagII*, a new multigene locus implicated in *H. pylori* virulence. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): A61.
33. Rautelin H., Blomberg B., Fredlund H., Jarnerot G., Danielsson D.: Incidence of *Helicobacter pylori* strains activating neutrophils in patients with peptic ulcer disease. *Gut* 1993; 34: 599-603.
34. Davies G.R., Banatvala N., Clements L., Abdi Y., Covacci A., Crabtree J.E.: Reactive oxygen metabolite production by gastric antral mucosa infected with *Helicobacter pylori*: relationship to CagA seropositivity. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): A30.
35. Zhang O.B., Nakshabendi I.M., Mokhashi M.S., Dawodu J.B., Gemmel C.G., Russel R.I.: Cytotoxin production and neutrophil activation by *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulceration in chronic gastritis. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): A3.
36. Ricci V., Sommi P., Cova R., Fiocca R., Romano M., Ivej K.J., et al.: Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase of gastric cells. A target of *Helicobacter pylori* cytotoxic activity. *FEBS* 1993; 334: 158-60.
37. De Koster E., Buset M., Fernandes E., Willems D., Deprez C., Deltenre M., et al.: Influence of sodium intake on gastric antrum and corpus mucosal cell proliferation status. *Acta Gastroenterol. Belg.* 1993; 56 (suppl.): 54.
38. Carson D.A., Lois A.: Cancer progression and p53. *Lancet* 1995; 364: 1009-11.
39. Greenblatt M.S., Bennet W.P., Hollstein M. Harris C.C.: Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54:4855-78.
40. Shiao Y.H., Rugge M., Correa P., Lehmann H.P., Sheer W.D.: p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am. J. Pathol.* 1994; 144: 511-17.
41. Fiocca R., Luinetti O., Villani L., Ranzani G.N., Calistri D., Capella C.,

- Solcia E.: Early gastric cancer: *Helicobacter pylori* colonization phenotype of associated gastritis and p53 gene mutations. 2nd Symposium on gastric cancer and *Helicobacter pylori*. October 1995: A10.
42. Rugge M., Farinati F., Di Mario F., Baffa R., Valiante F., Cardin F.: Gastric epithelial dysplasia: a prospective multicenter follow-up study from the interdisciplinary group on gastric epithelial dysplasia. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 1002-1008.
  43. 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.
  44. Martin H.M., Filipe M.I., Morris R.W., Lane D.P., Silvestre F.: p53 expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int. J. Cancer* 1992; 50: 859-62.
  45. Starzynska T., Bromley M., Ghosh A., Stern P.L.: Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal carcinoma. *Br. J. Cancer* 1992; 66: 558-62.
  46. Craanen M.E., Dekker W., Blok P., Ferwerda J., Tytgat G.N.J.: Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20.
  47. Caselli M., Aleotti A., Trevisani L., Alvisi V.: *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia: possible implications in gastric carcinogenesis. *Endoscopy* 1993; 25: 437.
  48. Nardone G., D'armiento F.P., Staibano S., Insabato L., Salvatore G., Merra E., Coscione P., De Rosa G., Budillan G.: Gastric cell proliferation and expression of c-myc oncoprotein and p-glycoprotein in relation to *Helicobacter pylori* infection. *Atti Bari* 22-23/03/'96, p.65.
  49. Filipe M.I., Jass J.R. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In: Filipe M.I. and Jass J.R. (eds): *Gastric Carcinoma*. Churchill Livingstone. Edinburg 1986: p 87-115.
  50. Seagusa M., Takano Y., Okayasu I.: Bcl-2 expression and its association with cell kinetics in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1995; 121: 357-63.
  51. Lauwers G.Y., Scott G.V., Hendricks J.: Immunohistochemical evidence

- of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73: 2900-04.
52. Knipp U., Kaup W., Birkholz S., Opferkuch W. Characterization of a cell proliferation inhibiting factor produced by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995; 37 (suppl. 1): 315
  53. Fujiwara Y., Wyle F., Arakawa K., Kobayashi K., Tarnawski A.: *Helicobacter pylori* toxin reduces EGF binding to its receptor and proliferative response of human gastric Kato III cells to EGF stimulation. Important mechanism for *Helicobacter pylori* interference with the ulcer healing? *Gastroenterology* 1995; 108: A97
  54. Ricci V., Ciacci C., Zarrilli R., Sommi P., Tumuru M.K.R., Del Vecchio Blanco C., Bruni C.B., Cover T.L., Blaser M.J., Romano M.: Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation *in vitro*: role of Vac-A and Cag-A. *Infect Immun* 1996; 64: 2829-33
  55. Lynch D.A.F., Clarke A.P.I., Jackson P., Axon A.T.R., Dixon F., Quirke P.: Comparison of labelling by Bromodeoxyuridine, MIB 1 and Proliferating cell nuclear antigen in gastric mucosal biopsy specimens. *J. Clin. Pathol* 1994; 47: 122-25
  56. Havard T.J., Sparsfield P., Wotherspoon A.C., Steer H.W.: Increased gastric epithelial cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated follicular gastritis. *J. Clin. Pathol.* 1996; 49: 68-71
  57. Ierardi E., Balzano T., Traversa A., Principi M. Sgarro C., Passaro S., Francavilla A.: Lack of reversibility of epithelial proliferative changes after *Helicobacter pylori* eradication in areas of intestinal metaplasia. *Gut* 1996; 39: A18
  58. Nardone G., D'armiento F.P., Staibano S., Insabato L., Salvatore G., Merra E., Coscione P., De Rosa G., Budillon G.: Gastric cell proliferation and expression of c-myc oncoprotein and p-glycoprotein in relation to *Helicobacter pylori* infection. *Atti Bari* 22-23 March 1996, p. 65
  59. Caselli M., Lanza G., Gaudio M., Saragoni L., Chiamenti C.M., Gaudenzi P., Sartori S., Alvisi V.: p53, intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 39: A19
  60. Isaacson P.G., Wright D.N. Malignant Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.



61. Marshall B.J., Armstrong J.A., Mcgechie D.B., Glancy R.J.: Attempts to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Aust.* 1985; 142: 436-9.
62. Coghlan J.G., Gilligan D., Humphries H. et al.: *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12 months follow-up study. *Lancet* 1987; ii: 1109-11.
63. Isaacson P.G., Spencer J.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-62.
64. Wotherspoon A.C., Hortiz-Hidalgo C., Falzon M.R. et al.: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
65. Eidt S., Stolte M., Fisher: *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 436-9.
66. Doglioni C., Wotherspoon A.C, Moschini A. et al.: High incidence of primary gastric lymphomas in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-5.
67. Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L. et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Eng. J. Med.* 1994; 330: 1267-71.
68. Enno A., O'rourke J.L., Howlett C.R. et al.: MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori* induced gastric lymphoma. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 217-22.
69. Hussen T., Isaacson P.G., Crabtree J.E. et al.: The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 571-4.
70. Hussen T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J.: *Helicobacter pylori*-specific tumour infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J. Pathol.* 1996; 178: 122-7.
71. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.

72. Wyatt J.J., Rathbone B.J.: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 44-9.
73. Negrini R., Lisato L., Zanella I. et al.: *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 437-45.
74. Lehn N., Leyh S., Hatz R. et al.: Serologic response to *Helicobacter pylori* (HP) and significance of vacuolizing cytotoxic activity of HP in gastric cancer and MALT lymphoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 1394A.
75. Greiner A., Marx A., Heesemann J. et al. Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B-cells in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Lab. Invest.* 1994; 70: 572-8.
76. Spencer J., Diss T.C., Isaacson P.G.: A study of the properties of a low-grade mucosal B-cell lymphoma using a monoclonal antibody specific for the tumour immunoglobulin. *J. Pathol.* 1990; 160: 231-8.
77. Alisauskas R.M., Friedman C.A., Ponzio N.M.: Influence of T-helper cell specific monoclonal antibody on progressive growth of B-cell lymphomas in SJL/J mice: correlation of acute treatment dosage with tumour dormancy or complete remission in long term survivors. *Cancer Commun.* 1990; 2: 33-43.
78. Wotherspoon A., Doglioni C., De Boni M. et al.: Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT-lymphoma. *Lancet* 1994; 344: 1503.
79. Montalban C., Manzanal A., Boixeda D., Redondo C., Bellas C.: Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 1995; 345: 798-9.
80. Cammarota G., Fedeli G., Tursi A., Corazza G.R. Gasbarrini G.: Prevention and treatment of low-grade B-cell primary gastric lymphoma by anti-*H. pylori* therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 1995; 22: 118-22.
81. Roggero E., Zucco E., Pinotti G. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 767-9.
82. Savio A., Franzin G., Wotherspoon A.C. et al.: Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of

mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996; 87: 1255-60.

83. Bayerdorffer E., Neubauer A., Rudolph B. et al.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
84. BLECKER U., Mckeithan T.W., Hart J., Kirschner B.S.: Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995; 109: 973-7.
85. Cammarota G., Montalto M., Tursi A., Vecchio F.M., Fedeli G, Gasbarini G.: *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1995; 345: 192.
86. Carlson S.J., Yokoo H., Vanagunas A.: Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275: 937-9.
87. Holcombe C.: *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992; 33: 429-31.
88. Parsonnet J., Hansen S., Friedman G.D.: *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 746.
89. Isaacson P.G. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1310-1.
90. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report *Gut*, July 1997, Vol. 41, No 1, p 8-13

## Indice

Prefazione .....	pag. 5
Eziologia .....	“ 6
Carcinogenesi gastrica ed <i>Helicobacter pylori</i> .....	“ 10
Epidemiologia .....	“ 10
Tipizzazione antigenica e cancro.....	“ 13
La proliferazione dell'epitelio gastrico.....	“ 15
Genoma e tumorigenesi .....	“ 17
Conclusioni.....	“ 19
Linfomi ed <i>Helicobacter pylori</i> : .....	“ 21
Linfoma Gastrico Primitivo MALT-associato .....	“ 21
Trattamento .....	“ 22
Diagnosi dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> .....	“ 26
Indicazioni alla terapia eradicante .....	“ 30
Trattamento eradicante.....	“ 30
Bibliografia .....	“ 33
Indice .....	“ 42

# Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnassi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giu - gno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli N., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*





**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 17, numero 131

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**  
Giusi Cunietti

**EDITORE**



**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Letizia Cuccuru

**Servizio Abbonamenti**

Maria Grazia Papalia  
Flavio Damarciasi

*...il futuro ha il cuore antico.*  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Aprile 1999  
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano