

H.PYLORI VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

Nguyễn Chấn Hùng¹

TÓM TẮT

Helicobacter pylori đã ẩn trú trong dạ dày con người khoảng 60.000 năm trước từ vùng Đông Phi Châu, cái nôi của con người hiện đại. Cùng loài người tảo di khắp nơi trên trái đất, vi khuẩn âm thầm gây khổ nạn đồng hành. Phỏng định có khoảng 2/3 dân số địa cầu mang *H.pylori*.

Từ khi *H.pylori* được khám phá trong thập niên 1980, người ta đã biết nhiều về vi khuẩn gram âm dạng xoắn cùng với các tình trạng bệnh lý liên hệ. Năm 1994, Hội nghị đồng thuận của các Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ công nhận *H.pylori* là một nguyên nhân của viêm loét dạ dày tá tràng. Sau đó cùng năm Cơ quan Quốc tế Nghiên cứu Ung thư (IARC) công bố *H.pylori* là tác nhân gây ung (carcinôgen) thuộc nhóm I của carcinôm tuyến dạ dày.

Nhiễm khuẩn *H.pylori* và viêm mạn tính liên hệ ung thư có thể do sự hoạt hóa của nhiều đường dẫn truyền sinh ung. Stress-viêm, sự hoạt hóa các protein sinh ung, vi môi trường tại chỗ các cơ chế ngoài gen và sự đáp ứng của cơ thể chủ cùng nhau định hướng và thúc đẩy sự sinh ung cùng diễn tiến của ung thư.

Tiếp tục nghiên cứu cơ chế sinh bệnh do *H.pylori* sẽ là điều chủ yếu để hiểu sự phát xuất cùng cơ sở của ung thư dạ dày và cũng sẽ cung cấp những lựa chọn để phòng và chống căn bệnh nguy hiểm này.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, ung thư dạ dày.

ABSTRACT

HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC CANCER

Nguyen Chan Hung¹

Since the discovery of Helicobacter pylori in the 1980s, much has been learned about this gram-negative spiral bacteria and its associated disease states. In 1994, the International Agency for Research on Cancer declared H. pylori to be a group I human carcinogen for gastric adenocarcinoma. There is also evidence that H.pylori infection is a risk factor for gastric mucosa-associated lymphomas (MALT lymphomas).

H.pylori infection and chronic inflammation linked to cancer is probably owing to the activation of multiple oncogenic pathways, inflammatory stress, activation of oncogenic proteins, epigenetic mechanisms, local micro-environment and host genetic susceptibility together determine and promote the tumorigenesis and cancer progression. Continued study of H. pylori-induced molecular pathogenesis will be critical to understand the basis and origin of gastric cancer and will also provide us with options for future prevention and intervention in combating this deadly disease.

Key words: *Helicobacter, gastric cancer.*

1- CT Hội Ung thư Việt Nam

- Ngày nhận bài (Received): 20/7/2016;

- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Chấn Hùng

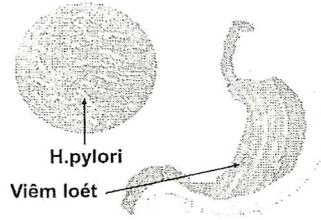
- Email: nchung@gmail, ĐT: 0903 802 504

I. MỞ ĐẦU

Helicobacter pylori đã ẩn trú trong dạ dày con người khoảng 60.000 năm trước từ vùng Đông Phi Châu, cái nôi của con người hiện đại. Cùng loài người tảo di khắp nơi trên trái đất, vi khuẩn âm thầm gây khổ nạn đồng hành. Phỏng định có khoảng 2/3 dân số địa cầu mang *H.pylori*.

Từ khi *H.pylori* được khám phá trong thập niên 1980, người ta đã biết nhiều về vi khuẩn gram âm dạng xoắn cùng với các tình trạng bệnh lý liên hệ. Năm 1994,

Cơ quan Quốc tế Nghiên cứu Ung thư (IARC) công bố *H.pylori* là tác nhân gây ung (carcinôgen) thuộc nhóm I của carcinôm tuyến dạ dày.



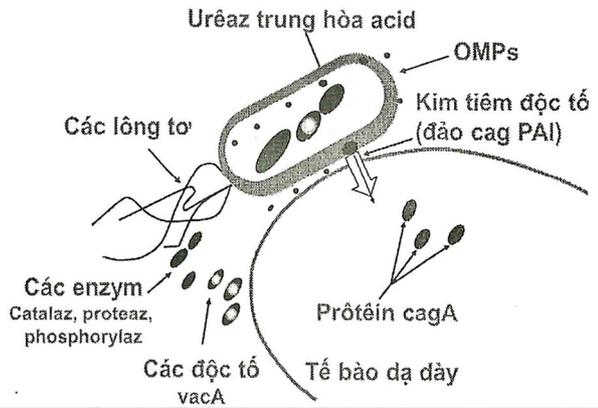
II. HELICOBACTER PYLORI HÀNH TUNG HÉ LỘ

2.1. *H.pylori* là nguyên nhân đích thực

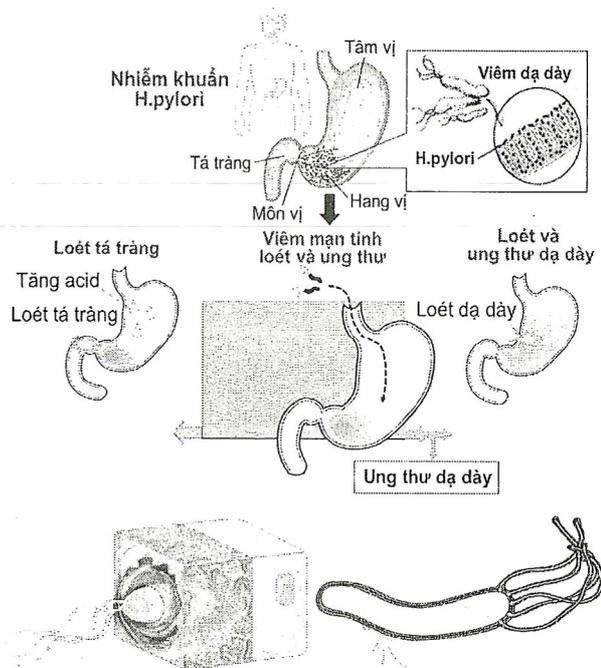
Trước thập niên 1980, người ta cho rằng loét dạ dày và viêm dạ dày là do stress hoặc chế độ dinh dưỡng có rượu, cà phê và thức ăn cay. Robin Warren và Barry J. Marshall đã làm thay đổi giáo điều trên. Đầu những năm 1980, họ nhận thấy phần lớn những người có loét dạ dày thì mang cùng một loại vi khuẩn trong dạ dày. Họ bị bài bác vì lẽ không vi khuẩn nào có thể sống trong môi trường acid của dạ dày. Bác sĩ Marshall đem mình làm thí nghiệm: ông uống bình canh cây đầy vi khuẩn, lập tức chứng viêm dạ dày xuất hiện, ông tự trị bằng nhiều kháng sinh. Thí nghiệm lịch sử này công bố trên *Australian Medical Journal* năm 1984. Giải Nobel Y học 2005 được trao cho hai bác sĩ người Úc Robin Warren 68 tuổi và Barry Marshall 53 tuổi do làm thay đổi tận gốc sự hiểu biết. Ngày nay người ta công nhận loét và viêm dạ dày là do *H.pylori* trong dạ dày ở đa số trường hợp. Năm 1994, Hội nghị Đồng thuận của các Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ công nhận *H.pylori* là một nguyên nhân của viêm loét dạ dày tá tràng.

2.2. Vi khuẩn sống trong dạ dày

Nhiều đặc trưng. Vi khuẩn gram âm tăng trưởng trong lớp niêm mạc dạ dày con người. Được truyền đi qua nước và thức ăn ô nhiễm hoặc theo đường miệng đặc biệt ở những vùng dân cư nghèo sống chen chúc. **Dạng xoắn**, giúp chui rút vào ẩn núp trong lớp nhót phủ dạ dày. **Đuôi lông tơ** giúp bơi lội xuyên lớp nhót đến lớp tế bào lót dạ dày và chui sâu trong thành dạ dày. Tiết ra **enzym urêaz** giúp chuyển urê thành ammoniac, trung hòa độ acid của dạ dày giúp vi khuẩn tồn tại. **Đáp ứng miễn dịch** của cơ thể ngày một tăng thêm nhưng chẳng làm gì được vì khó lọt qua lớp nhót dạ dày.



H.pylori gây nhiễm



H.pylori: Các yếu tố xâm hại

Các yếu tố gây độc của vi khuẩn, như cagA (cytotoxin - associated gene), cag-PAI, VacA (vacuolating cytotoxin) và OMPs - các protein ngoài màng (outer membrane protein). H.pylori dùng vài cơ chế bám dính để sống sót trong dạ dày con người, đặc biệt là cagPAI (đảo gen gắn độc tố tế bào - cag - cytotoxin-associated gene pathogen island) - cùng với BabA (blood group antigen binding adhesin) và SabA (sialic acid binding adhesin), cũng giúp vi khuẩn gắn dính vào các tế bào biểu mô dạ dày.

Vốn gen. Vào năm 2011, genôm của vài chủng đã được định trình tự trọn vẹn. Trình tự genôm đầu tiên của H.pylori (chủng 26695) là 1,67 triệu bp và có 1590 trình tự mã hóa. Nhịp độ đột biến và tái tổ hợp rất cao. Các đột biến trong genôm các vi khuẩn cho biết các tiêu chuẩn di dân của loài người. CagA PAI là một vùng khoảng 40-Kbp, nắm mã khoảng 30 gen, mà một số tạo thành hệ thống tiết tủy 4, dùng bộ phận như kim tiêm bơm độc tố cag vào tế bào biểu mô dạ dày.

Nhiễm suốt đời, gây viêm loét, có thể gây ung thư. H.pylori nhiễm vào dạ dày lúc tuổi trẻ, thường mẹ lây sang con từ tuổi ấu thơ, Có thể là truyền từ miệng người này sang người khác hay từ phân vào miệng, qua nước hoặc thức ăn bẩn. Vi khuẩn là cư dân thường trú trong dạ dày suốt đời người, mặc dầu 80% sự làm ổ của H.pylori là lành tính và không triệu chứng, phần còn lại của dân số nhiễm khuẩn có thể mang bệnh viêm và loét dạ dày - tá tràng ở khoảng 10 - 15% số người nhiễm, 1-2% những người nhiễm H.pylori có thể dẫn tới ung thư.

Vì H.pylori mới được khám phá, tương quan phức tạp giữa vi khuẩn này và con người còn cần được tìm hiểu nhiều, kể cả những nguy cơ và những lợi ích của nó.

Vi khuẩn này đang biến dần trong dạ dày con người. Hiện thấy vi khuẩn này giảm đi trên toàn cầu mức độ khác nhau. Ở các nước phát triển, số người bị ung thư dạ dày đã giảm rõ rệt từ đầu những năm 1900. Có vài nguyên do: số người nhiễm H.pylori tụt giảm, vệ sinh tốt hơn, người sống ít chen chúc hơn, dùng các kháng sinh rộng rãi, tủ lạnh giữ thức ăn tươi và lâu không còn cần thức ăn muối mặn hun khói để dành.

III. H.PYLORI VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

3.1. Gánh nặng ung thư dạ dày (Globocan 2012)

Khoảng 1 triệu ca ung thư dạ dày mới (952.000 ca, chiếm 6,5% tổng số ca ung thư) là ung thư thường gặp hàng thứ năm toàn cầu, sau có ung thư phổi, vú, đại-trực tràng và tuyến tiền liệt. Có sự thay đổi rõ rệt: năm 1975, ung thư dạ dày là loại thường gặp nhất. Hơn 70% số ca (677.000 ca) xảy ra ở các nước đang phát triển (456.000 đàn ông và 221.000 phụ nữ) và phân nửa tổng số ca trên thế giới gặp ở vùng Bắc Châu Á (chủ yếu Trung Quốc) xuất độ nam giới cao gấp đôi nữ giới, từ 3,3 ở Tây Phi Châu đến 35,4 ở Đông Á ở nam giới và từ 2,6 ở Tây Phi đến 13,8 ở Đông Á ở nữ giới.

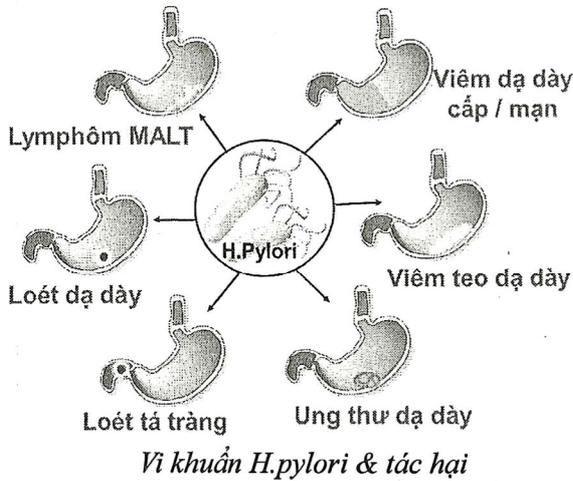
Ung thư dạ dày là một trong các nguyên nhân gây tử vong ung thư cao nhất trên toàn cầu. Hàng thứ ba ở cả hai giới (723.000 ca chết, 8,8% tổng số). Tử suất cao nhất ở Đông Á (24 / 100.000 ở đàn ông, 9,8 / 100.000 ở phụ nữ) Tử suất thấp nhất ở Bắc Mỹ (2,8 và 1,5 theo thứ tự). Ung thư này chiếm vị trí thứ ba trong gánh nặng ung thư ở Việt Nam và là sát thủ hàng thứ ba.

Vai trò của Helicobacter pylori trong sự sinh ung. Nhiễm khuẩn H.pylori vẫn là gánh nặng, nhất là ở các nước đang phát triển. Phòng định khoảng 2/3 (74%) những người trung niên ở các nước đang phát triển so với hơn phân nửa (58%) ở các nước phát triển. Những người nhiễm H.pylori có nguy cơ ung thư dạ dày gấp 6 lần so với những người không nhiễm.

Ngày nay các nhà khoa học phân biệt ung thư dạ dày thành hai loại chính: *ung thư dạ dày - tâm vị* (ở vùng đỉnh trên của dạ dày, chỗ nối dạ dày - thực quản) và *ung thư dạ dày - không tâm vị* (ở tất cả các vùng khác của dạ dày). Nhiễm H.pylori là nguyên nhân chính gây *ung thư - không tâm vị* và một loại đặc biệt gọi là lymphôm MALT. Các yếu tố nguy cơ khác gồm viêm dạ dày mạn tính, tuổi già, đàn ông, chế độ dinh dưỡng gồm thức ăn muối mặn, hun khói hoặc bảo quản kém, thiếu rau trái tươi, hút thuốc lá và bệnh sử ung thư dạ dày trong gia đình.

3.2. Mối liên hệ H.pylori - ung thư dạ dày

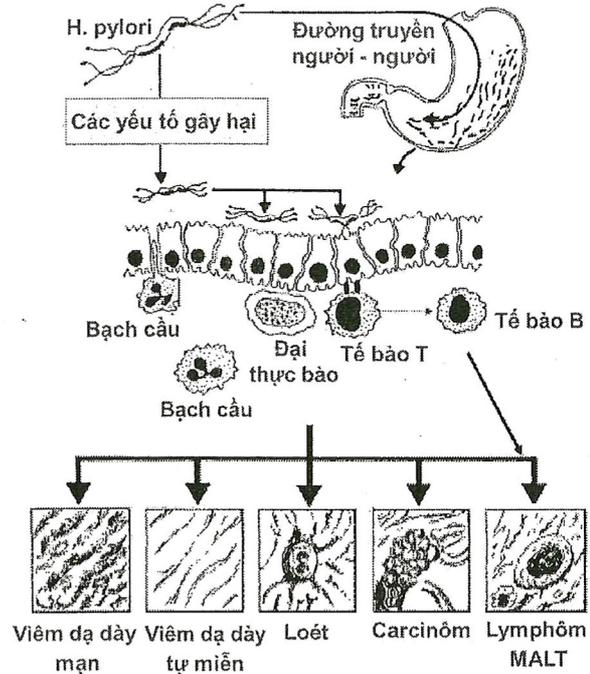
Từ viêm dạ dày đến ung thư



Pelayo Correa nhà khoa học người Colombia nghiên cứu một nhóm lớn người ở Nam Mỹ vào những năm 1970, nhận thấy ung thư dạ dày phát triển theo quá trình nhiều bước bắt đầu bằng viêm dạ dày mạn tính nhiều năm. Sau đó các nhà khoa học thiết lập mối quan hệ giữa các dữ kiện. Nhiễm *H.pylori* được coi là nguyên nhân chính của tổn thương loét dạ dày và của viêm mạn tính dạ dày. Mặc khác viêm loét có thể là tiền chứng của ung thư dạ dày. Suy ra nhiễm *H.pylori* có thể dẫn đến ung thư dạ dày. Năm 1990, *David Forman* nghiên cứu trên một loạt lớn ở Trung Quốc làm rõ mối liên hệ *H.pylori* và ung thư dạ dày. Lần đầu tiên nhiễm khuẩn được biết làm tăng nguy cơ ung thư. Năm 1994, *IARC* (Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế) xếp *H.pylori* là tác nhân gây ung thư nhóm 1, vi khuẩn duy nhất gây ung thư của con người.

H.pylori và ung thư dạ dày. *H.pylori* đã tồn tại với loài người nhiều ngàn năm. Phỏng định có khoảng 2/3 dân số loài người có mang xoắn khuẩn. Mức lây nhiễm ở các nước đang phát triển cao gấp bội các nước phát triển. *H.pylori* được thấy là gây carcinôm tuyến dạ dày trên thú vật. Một số nghiên cứu trên người đã chứng minh có mối liên hệ rõ ràng giữa nhiễm *H.pylori* và carcinôm dạ dày. Phỏng định là *H.pylori* gây ra khoảng 60% carcinôm tuyến dạ dày ở các nước đang phát triển, đặc biệt liên hệ với nhiễm *H.pylori* do thức ăn và nước không sạch

(xuất độ cao ở Trung Quốc chẳng hạn), nguy cơ cao hơn ở người già, người hút thuốc, đàn ông, viêm dạ dày. Sự sụt giảm loại ung thư này ở các nước phương Tây được cho là liên hệ với mức nhiễm khuẩn đang xuống thấp.



Nhiễm H. pylori và ung thư

Ngày nay ung thư được phân chia theo vị trí nguyên phát gồm các ung thư vùng xa của dạ dày (thân và hang vị) và các ung thư vùng gần của dạ dày (chỗ nối thực quản - dạ dày và tâm vị) - Các ung thư dạ dày vùng xa được biết có cơ chế sinh ung khác với các ung thư dạ dày vùng gần. *H.pylori* làm tăng nguy cơ các ung thư dạ dày vùng xa (không tâm vị) và có gia tăng nguy cơ lymphôm MALT (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma). Ngược lại, nguy cơ ung thư tâm vị có thể giảm thiểu ở những người nhiễm *H.pylori*.

Quá trình sinh ung do nhiễm *H.pylori* gồm các bước: niêm mạc bình thường, các loại viêm dạ dày (viêm ngoài mặt, viêm teo mạn tính) tăng trưởng tế bào bất thường, cuối cùng là carcinôm. Lymphôm MALT xuất phát theo lộ trình tăng trưởng tế bào B (lymphô bào B) ở lớp sâu của niêm mạc. Trong cả hai dạng, đều có tổn thương DNA và xáo trộn sửa chữa DNA của nhân và của ti thể.

Các cơ chế sinh ung

Nhiễm khuẩn *H.pylori* trong dạ dày người kéo dài nhiều thập niên và tạo ra viêm dai dẳng. Khoảng 10-30% các bệnh nhân nhiễm *H.pylori* sẽ phát triển thành loét dạ dày và 1-2% mắc ung thư dạ dày.

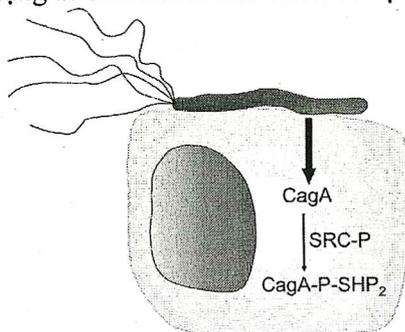
Sự tạo ổ mạn tính trong dạ dày con người của *H.pylori* là nguyên nhân chính của viêm dạ dày mạn tính, loét và ung thư dạ dày. Những hiểu biết mới đã làm rõ các yếu tố từ vi khuẩn và từ cơ thể chủ gây viêm nhiễm và ung thư dạ dày. Đây là thí dụ về một vi khuẩn (khác với virút) không sinh sôi trong tế bào chủ, lại tạo cơ địa biến các tế bào này thành ung thư.

Đáp ứng viêm do nhiễm khuẩn *H.pylori* làm ổ dẫn đến đáp ứng miễn dịch với bạch cầu trung tính, lymphô bào, tương bào và đại thực bào. Mới đây người ta làm rõ sự đáp ứng này có thể dẫn đến nguy cơ sinh ung. *H.pylori* sự ức chế sự sửa chữa DNA: Ức chế các gen đề nén bướu và kích hoạt các oncogen, góp sức cho sự sinh ung.

Kích hoạt nhiều đường dẫn truyền sinh ung, như NF-kB, Wnt/ β catenin, PI3K và cyclooxygenaz-2, tất cả đều góp phần vào quá trình chuyển dạng sinh ung.

Các thay đổi ngoài di truyền gồm methyl hóa DNA và sự thay đổi histone, cùng những tác động lên các tế bào dạ dày gốc có vai trò sinh ung.

Các điều này tác động nhiều cách lên các chức năng tế bào, dẫn đến sự gia tăng sản xuất cytokin viêm, thay đổi tỉ lệ chết tế bào, sự tăng trưởng và biệt hóa tế bào, sau cùng dẫn đến hậu quả chuyển dạng ác tính của tế bào biểu mô dạ dày.



Vai trò quan trọng của độc tố *cagA*. Không phải *H.pylori* nào cũng gây ung thư. Vài chủng vi khuẩn dùng bộ phận giống cây kim chích (đào *cag PAI*) bơm một loại độc tố gọi là *cagA* làm thay đổi cấu

trúc của các tế bào dạ dày rồi bám dính vào, lâu ngày gây viêm mạn tính (gọi là viêm teo) dẫn đến ung thư. Không phải tất cả các chủng *H.pylori* đều mang gen *cagA*, dòng chủng nào mang *cagA* được xếp là *cagA* dương. *H.pylori cagA* dương ảnh hưởng lên nguy cơ ung thư dạ dày. Khảo sát dịch tễ nhận thấy nhiễm khuẩn *cagA* gia tăng nguy cơ ung thư không tâm vị, mà làm giảm nguy cơ ung thư tâm vị và carcinôm tuyến thực quản.

IV. NHIỄM KHUẨN H.PYLORI, PHẢI ỨNG XỬ RA SAO

4.1. Có đối sách

Phần lớn người nhiễm *H.pylori* không có triệu chứng gì. Một số người thấy vài triệu chứng: đau ở bụng trên, đầy hơi, không thèm ăn, xót dạ dày, phân đen do xuất huyết từ ổ loét, hồng cầu thấp do xuất huyết, mệt mỏi, buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy.

Có nhiều cách nhận ra *H.pylori*. Các xét nghiệm không dùng nội soi gồm: kháng thể trong máu, kháng nguyên trong phân, xét nghiệm urê hơi thở. Các xét nghiệm nội soi gồm: nuôi cấy, mô học và xét nghiệm urê sinh thiết.

Liệu pháp ba thuốc. Có thể trị lành viêm loét dạ dày và có thể làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày. Thầy thuốc chỉ điều trị các bệnh nhân có xét nghiệm *H.pylori* dương tính.

Phối hợp hai loại kháng sinh khác nhau, thêm một thuốc làm giảm acid dạ dày. Cơ quan FDA Hoa Kỳ và các tổ chức thế giới đã chuẩn nhận các “liệu pháp ba thuốc”.

Omeprazole, amoxicilline và clarithromycin OAC trong 10 ngày

Bismuth subsalicylate, metronidazole và tetracyclin (BMI) trong 14 ngày

Lansoprazole, amoxicilline và clarithromycin (AC) trong 10 ngày hoặc 14 ngày

Vi khuẩn nhanh chóng tránh đòn, ngày càng lòn thuốc. Một khảo sát ở 18 nước châu Âu trong khoảng 2008 - 2009 cho thấy *H.pylori* lòn thuốc clarithromycin và metronidazole, lần lượt là 17,5% và 34,9%. Sự lòn thuốc clarithromycin được lưu tâm nhiều nhất. Okamura công bố số liệu Nhật Bản

là 31,1% trong khoảng 2000 - 2013. Có sự tăng vọt lớn thuốc này ở Trung Quốc từ 14,8% năm 2000 đến 52,6% năm 2014. Có 3 đột biến gen ở vị trí 2142 (A2142G và A2142C) và 2143 (A2143G). Sự lớn thuốc kháng sinh là yếu tố quan trọng nhất làm giảm hiệu quả diệt khuẩn H.pylori. Do đó liệu pháp kháng sinh không phải luôn luôn ức chế hoàn toàn H.pylori.

4.2. Khi nào cần chẩn đoán và điều trị nhiễm H.pylori?

Liệu pháp loại bỏ nhiễm khuẩn H.pylori. Một số khảo sát nghiên cứu gợi ý là loại bỏ H.pylori có giúp giảm nhẹ nguy cơ ung thư dạ dày. Bảy nghiên cứu ở châu Á gợi ý là việc loại bỏ H.pylori có làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày (từ 1,7% đến 1,1%), giảm nguy cơ tương đối xuống 0,65. Thực ra kiểu này có nhiều hậu quả về lâu về dài. Có vài thử nghiệm lâm sàng khác tiến hành xem loại bỏ nhiễm H.pylori bằng liệu pháp kháng khuẩn H.pylori có làm giảm xuất độ ung thư dạ dày không. Kết quả không rõ ràng. Nhiều chuyên gia cho rằng chưa có bằng chứng ủng hộ việc xét nghiệm đại trà nhằm loại bỏ lây nhiễm H. pylori.

Vì H. pylori mới được khám phá, tương quan phức tạp giữa vi khuẩn này và con người còn cần được tìm hiểu nhiều, kể cả những nguy cơ và những lợi ích của nó. Chừng nào các yếu tố này và mối tương tác còn chưa được biết rõ hơn thì các thầy thuốc lâm sàng nên giới hạn việc xét nghiệm và điều

trị cho các tình huống rõ ràng có lợi.

Theo Cơ quan CDC Hoa Kỳ, người nào loét dạ dày hoặc tá tràng hoặc có bệnh sử viêm loét cần phải được xét nghiệm H.pylori, nếu có thì phải điều trị.

Còn nhiều điều cần tìm hiểu. Chẳng hạn làm sao trị khỏi những người trung niên nhiễm - khuẩn H.pylori để nguy cơ ung thư dạ dày giảm còn bằng những người không nhiễm.

Phải tìm hiểu vì sao nhiễm khuẩn H.pylori lại liên hệ với nguy cơ cao ung thư dạ dày không tâm vị và lymphôm MALT, đồng thời giảm ung thư tâm vị và ung thư thực quản - dạ dày.

Mặc dầu đã có được hiểu biết rộng rãi về các cơ chế mà H.pylori dùng để gây nhiễm và làm ổ trong biểu mô dạ dày cũng như biết các chủng vi khuẩn dữ dằn (cagA dương) là yếu tố chính gây ung thư, nhưng chúng ta còn chưa biết làm thế nào phòng ngừa các chủng dữ dằn cũng như các chủng im lìm.

V. KẾT LUẬN

Tiếp tục nghiên cứu cơ chế sinh bệnh do H.pylori sẽ là điều chủ yếu để hiểu sự phát xuất và cơ sở của ung thư dạ dày và cũng sẽ cung cấp những lựa chọn để phòng và chống căn bệnh nguy hiểm này.

Mới nhận ra H.pylori, con người liền có đối sách hiệu quả, nhưng xoắn khuẩn cũng trở đòn nhanh lẹ không kém. Là bạn là thù, còn phải tìm hiểu nhiều về kẻ đồng hành “thân thiết” này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. André AR, Ferreira MV, Mota RM, et al. Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori: Correlation with p53 mutation and p27 immunoeexpression. *Cancer Epidemiology* 2010; 34(5):618–625. [PubMed Abstract].
2. Forman, D.; Newell, D.G.; Fullerton, F.; Yarnell, J.W.; Stacey, A.R.; Wald, N.; Sitas, F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br. Med. J.* 1991, 302, 1302–1305. [Google Scholar] [CrossRef].
3. H. I. Grabsch and P. Tan, “Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms,” *Digestive Surgery*, vol. 30, no. 2, pp. 150–158, 2013. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
4. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(20):1445–1452. [PubMed Abstract].
5. Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. Helicobacter pylori and its effects on human health and disease. *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14(3):192-199. [PubMed Abstract].

6. M. Hatakeyama, "Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis," *Cell Host & Microbe*, vol. 15, pp. 306–316, 2014. View at Google Scholar
7. M. Hatakeyama, "Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein," *Nature Reviews Cancer*, vol. 4, no. 9, pp. 688–694, 2004. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
8. Ogura, K.; Maeda, S.; Nakao, M.; Watanabe, T.; Tada, M.; Kyutoku, T.; Yoshida, H.; Shiratori, Y.; Omata, M. Virulence factors of Helicobacter pylori responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. *J. Exp. Med.* 2000, 192, 1601–1610. [Google Scholar] [CrossRef].
9. Oliveira MJ, Costa AC, Costa AM, et al. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell invasion in a c-Met and type IV secretion system-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2006;281(46):34888–34896. [PubMed].
10. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1991; 325(16):1127–1131. [PubMed Abstract]
11. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM., Jr Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Lab. Invest.* 2008;88(3):328–336. [PMC free article] [PubMed].
12. Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: A model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010; 7(6):336–346. [PubMed Abstract].
13. Shiratsu, K.; Higuchi, K.; Nakayama, J. Loss of gastric gland mucin-specific O-glycan is associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Sci.* 2014, 105, 126–133. [Google Scholar] [CrossRef].
14. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997;388(6642):539–547. Landmark work in elucidating the genomic sequence of *H. pylori* strain 26695. [PubMed].
15. Tsang YH, Lamb A, Romero-Gallo J, et al. Helicobacter pylori CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 2010; 29(41):5643–5650. [PubMed Abstract].
16. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(11):784–789. [PubMed Abstract].
17. X.-T. Hu and C. He, "Recent progress in the study of methylated tumor suppressor genes in gastric cancer," *Chinese Journal of Cancer*, vol. 32, no. 1, pp. 31–41, 2013.
18. Nguyễn Chấn Hùng và cs (2014). Hiểu biết hiện nay về ung thư và bệnh nhiễm. *Tạp chí Ung thư Việt Nam*, số 05, 2014.