

BAKTERİ-KANSER İLİŞKİSİ

BACTERIA AND CANCER

Tansu YAMAZHAN Mürşide TUNÇEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: Bakteri, kanser, etiyogenez

Key Words: Bacteria, cancer, etiogenesis

ÖZET

Kanser etiyojisinden sorumlu bakteriler derlenmiştir.

SUMMARY

In this article, bacteria which are responsible for the cancer etiogenesis are reviewed.

Sözlük anlamı "yeni büyüme" olan neoplazm, normalde vücutta bulunan büyüme kontrol mekanizmalarına yanıt kaybı sonucu, rölatif otonomisi olan yeni bir doku artışı olarak tanımlanmaktadır. Günlük kullanımda "tümör" adı altında geçen neoplazm tanımlamasında yer alan "rölatif otonomi", tümör dokusunu oluşturan hücrelerin çevredeki hücreler ve dolayısıyla da dokulardan biyolojik olarak farklı olduğunu tanımlamaktadır (1).

Günümüzde kanser etiyojisi ile ilgili olarak beş faktörün varlığı kabul edilmektedir. Bunlar sırasıyla; genetik, kimyasal, fiziksel, viral ve immünolojik faktörlerdir. Etiyolojiden sorumlu bu faktörlerin her birinin varlığı, mutlaka kanserin ortaya çıkacağı anlamına gelmemekle birlikte, kanser için belli oranda zemin hazırladıkları ve "riskli grup"ların belirlenmesinde rol oynadıkları bilinmektedir (1).

Virüslerin, hayvanlarda ve insanlarda tümör etiyojisinden sorumlu önemli bir etiyojik faktör olduğu düşünülmektedir (2). Virüslerin kanser oluşumundaki etkilerine yönelik bir çok veri bulunmakla birlikte bakteriler için aynı şeyi söylemek daha zordur (3). Kronik bakteri enfeksiyonlarının neden olduğu kronik inflamasyonun, malignite

gelişmesi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bakteri enfeksiyonları ve kanser arasındaki bağlantıya ilişkin bilgiler, onkojen virüsler ve kanser ilişkisinde olduğu gibi açık ve net değildir.

1980'li yılların başında, *Helicobacter pylori* ve mide kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesinin ardından kronik bakteri enfeksiyonlarının kanser gelişimi üzerine etkisi, bir çok bakteri üzerinde araştırılmıştır (4). Bu konu ile ilgili olarak araştırılan bir diğer bakteri, *Chlamydia pneumoniae* olmuştur. Sero-epidemiolojik çalışmalarda, kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının, akciğer kanseri ve malign lenfoma gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (5). Yine bu gruptan bir bakteri olan, *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonlarının servikal ve over kanserleri etiyojisinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (6, 7).

***Helicobacter pylori* ve mide kanseri**

İlk olarak 1975 yılında Correa ve ark. (8) mide kanserlerinin kronik gastrit zemininde geliştiğini göstermişlerdir. 1984 yılında Marshall ve Warren tarafından *H. pylori*'nin gastrit ile yakın ilişkisinin tanımlanmasının ardından epi

demiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda, *H. pylori* enfeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmalar sonucunda, *H. pylori* enfeksiyonlarının özellikle kardiyaya dışı mide adenokarsinomu ve primer mide B hücreli lenfomasının etiolojisinden sorumlu olduğu belirlenmiş ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği (IARC) tarafından grup 1 karsinogen olarak ilan edilmiştir (9). Ayrıca sonraki yıllarda, *H. pylori* enfeksiyonlarının mukoza ile ilişkili lenfoit doku lenfomasının [(mucosa associated lymphoid tissue (MALT)] etiolojisinden de sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde, *H. pylori* enfeksiyonlarının kanser riskini üç kat artırdığı ortaya konmuştur. En az 10 yıllık takibe dayalı üç prospektif çalışmanın meta-analizinde, *H. pylori* pozitif kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık dokuz kat artmış olduğu saptanmıştır (10,11).

Yapılan çalışmalarda mide kanserinin öncü lezyonu olarak kabul edilen atrofik gastritin, *H. pylori* enfeksiyonu ile yakın ilişkili olduğu belirlenmiştir (Odds oranı: 6.4) (12). Onbir yıllık takibe dayalı 105 olguyu içeren bir çalışmada, *H. pylori* ile enfekte olan 56 kişinin 12'sinde (%20) atrofik gastrit geliştiği saptanmıştır (13). *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun atrofik gastrit ve ardından intestinal metaplaziye yol açması uzun zaman alan bir süreçtir (20-40 yıl). Çalışmalarda, atrofi gelişme insidansının yılda %0.6-3.3 arasında olduğu saptanmıştır (14). Atrofik gastrit ve ardından gelişen intestinal metaplazi, mide asidinin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasına ve bakterilerin mideye yerleşerek çoğalmalarına neden olmaktadır. Mideye yerleşen bakteriler, burada nitratları nitritlere dönüştürmekte ve oluşan nitritlerin aminlerle birleşmesi sonucunda, kanserojenik etkiye sahip olan N-nitrozo bileşikler oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda N-nitrozo bileşiklerinin, mide mukoza hücrelerinin DNA'sının alkillenmesine ve promutajenik DNA lezyonlarının (örn: O⁶-alkylguanine) oluşmasına neden olarak gastrik karsinogenez sürecini başlattığı belirlenmiştir (15).

Kanserin oluşmasında konakçıya ait faktörlerin, bazı çevresel faktörlerin ve farklı *H. pylori* suşlarının rolleri üzerinde durulmaktadır. Konakçının genetik yapısının, kanser gelişimindeki rolünü destekleyen bazı bulgular vardır. Örneğin, gastrik atrofi ve intestinal metaplazisi olan *H. pylori* pozitif hastalarda, HLA-DQ5 genotipine daha sık rastlanmaktadır (16).

Helicobacter pylori ile enfekte olan kişinin immünolojik durumunun da mide kanseri ya da diğer klinik tabloların gelişmesinde rolü vardır. Nitekim, *H. pylori* ile enfekte deney hayvanlarında atrofik gastritin şiddetinin, IL-12 ile artarken, anti-IFN- antikorları ile de azaltılabildiği gösterilmiştir (16).

Helicobacter pylori'nin farklı kökenlerinin, mide kanseri gelişiminde rolü olduğuna dair veriler bulunmaktadır. *H. pylori* CagA+ kökenleri ile oluşan enfeksiyonlarda, atrofik gastrit ve intestinal tip mide kanserinin daha sık geliştiği bildirilmiştir (17). Bu kökenlerin (CagA+) neden olduğu enfeksiyonlarda, IL-8 ekspresyonu ve antrumda polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu daha fazla olmasının, apoptozisi inhibe ederek karsinogenezin gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda, *H. pylori* CagA+ kökenlerle oluşan enfeksiyonların, kardiyaya dışı mide adenokarsinomlarının gelişmesinde bir risk faktörü olduğu belirlenirken, kardiyaya adenokarsinomu ile ilişkisi ortaya konamamıştır. Ayrıca, bazı ülkelerde (örn: Güney Doğu Asya ülkeleri) CagA+ *H. pylori* kökenlerinin toplumda oldukça yaygın olmasına karşın, mide kanseri ile CagA pozitifliği arasında ilişkinin saptanamamış olması, bu kökenlerin tümör gelişimi üzerindeki etkisinin, daha iyi belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (18).

Mide kanserinde, özellikle G:C yerine A:T değişikliği tarzında *p53* gen mutasyonlarına da sık olarak rastlanır. Bu tip mutasyonlar özellikle N-nitrozo bileşikler tarafından oluşturulmaktadır. *H. pylori*'nin *p53* gen mutasyonuna neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Günümüzdeki verilere göre, *H. pylori* enfeksiyonu mide kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, mide kanserlilerin asemptomatik birinci dereceden akrabaları, intestinal metaplazisi olan ya da olmayan atrofik gastritli hastalar, mide kanseri açısından etnik risk faktörü taşıyanlar ile hipo ya da aklorhidri olan hastalar, mide kanseri gelişmesi açısından *H. pylori* yönünden taranmalı ve pozitif olanlar tedavi edilmelidir (19).

MALT lenfoma ve *H. pylori* enfeksiyonu

MALT (mukoza-associated lymphoid tissue) lenfomalar, lenfoit dokudan köken alan lenfomalardır. Sağlıklı bir midede genellikle lenfoit doku bulunmamaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda midede lenfoit dokunun ortaya çıkması MALT lenfomanın etiolojisinde *H. pylori*'nin rolünün olabileceğini düşündürmüştür. *H. pylori*'nin mide de kolonize olması, B hücrelerinin proliferasyonuna yol açmakta ve bunun sonucunda, antrumda lenfoit folliküller meydana gelmektedir. Enfeksiyonun kronik seyri sırasında lenfoit folliküler büyüyerek, lenfo-epitelial değişiklikler, germinal merkezler ve B hücrelerinin varlığı ile karakterize olan düşük derece lenfoma ya da MALT lenfomaya dönüşebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, MALT lenfomalı hastaların büyük çoğunluğunda *H. pylori* gastritinin var olduğu gösterilmiştir (20). Ancak *H. pylori* enfeksiyonunun toplumdaki yaygınlığına oranla MALT lenfomanın seyrek görülmesinin, bu hastalığın etiolojisinde oto-immun mekanizmaların da rolü olabileceğini

düşündürmektedir. *Helicobacter pylori*-MALT lenfoma ilişkisinde değişik kökenlerin etkisi araştırılmışsa da, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Eck ve ark. özellikle *cagA+* *H. pylori* kökenlerinin MALT lenfoma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (21). Fakat bazı çalışmalarda, köken farklılığının malignite gelişiminde rolünün olmadığı savunulmaktadır (22). Düşük derece MALT lenfomanın, *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir. Ancak bazı olgularda, ilk regresyondan sonra nükslerin oluşabileceği hatta yaygın B hücre lenfomasının gelişebileceği bildirilmiştir. Bu gözlemler, *H. pylori* eradikasyonunun, lenfomanın uzun remisyonu için yeterli olmadığını düşündürmektedir.

KLAMİDYA VE KANSER

Klamidya infeksiyonlarının kanser gelişimine neden olabileceği, yaklaşık 50 yıl önce *Chlamydia trachomatis*'in etken olduğu bir hastalık olan, lenfogranüloma venerum'un rektal kanser gelişimine neden olduğunun ispatlanması ile gösterilmiştir. Klamidya infeksiyonlarının, persistan infeksiyon oluşturarak kronik inflamasyon zemininde malignite gelişimine yol açtıkları düşünülmektedir (23). Günümüzde *C. trachomatis*'in servikal neoplazilere, bu gruptan bir diğer bakteri olan *C. pneumoniae*'nin ise akciğer kanserine neden olabileceği serolojik ve epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkenlerin malignite gelişimi üzerine olan etkisi kanıtlanmış olmakla birlikte, malignite gelişiminden sorumlu spesifik mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Ancak kronik klamidya infeksiyonlarında, infekte hücrelerden salınan süperoksit oksijen radikallerinin, DNA hasarına yol açarak malignite gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, klamidya infeksiyonlarının konak hücre apoptozisini inhibe edebilmeleri, klamidyal ısı şok proteinlerinin (HSPs), sıvısal ve hücrel immün yanıt üzerine olan olumsuz etkileri gibi birçok spesifik mekanizmalarla malignite gelişimine katkıda buldukları tahmin edilmektedir (24).

***Chlamydia pneumoniae* ve akciğer kanseri**

Daha önceleri TWAR suşu adıyla bilinen *C. pneumoniae*, belirtisiz infeksiyonlardan, pnömoni, sinüzit, bronşit, rinit, kronik obsrükatif akciğer hastalığı (KOAH) gibi birçok solunum yolu infeksiyonlarına neden olabilen zorunlu hücre içi bir bakteridir. Bindokuzyüzseksenli yılların sonunda akut miyokart infarktüsü (AMİ) ve koroner kalp hastalığı (KKY) olan 70 hastada yapılan bir çalışmada (25), *C. pneumoniae*'ye karşı IgG ve IgA türü antikorların varlığı ile AMİ ve KKY arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve antikor titrelerinin yüksek bulunması halinde bu ilişkinin daha da güçlendiği gösterilmiştir. Ateroskleroz ve *C. pneumoniae* ilişkisinin belirlenmesinden sonra 1997 yılında Laurila ve ark. (5) kronik *C. pneumoniae*

infeksiyonları ile akciğer kanseri ve malign lenfoma arasında sero-epidemiolojik bir bağın olduğunu gösteren çalışmalarını yayınlamışlardır. Bu konu ile ilgili tüm çalışmalarda ortak görüş; *C. pneumoniae* infeksiyonlarının, 60 yaş altında sigara içen erkeklerde küçük hücreli ve skuamöz tip epitelyal akciğer kanserleri için bağımsız bir risk faktörü olduğudur (26). Ancak *C. pneumoniae*'nin kanser patogenezi başlatıcı bir etken mi yoksa oluşan lezyonlara afinite gösteren bir ajan mı olduğu tartışmaları sürmektedir. Karsinogenezin ilk aşaması, persistan infeksiyonun başlaması ile olmaktadır. Çoğunlukla monosit ve makrofajlarda çoğalan etkenin, yeni monositler ve endotel hücrelerini infekte etmesinin ardından intima-daki makrofajların ve mediadaki düz kas hücrelerinin de olaya katılımı ile oluşan antijenik uyarı, sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin salgılanmasına ve persistan infeksiyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Persistan *C. pneumoniae* infeksiyonları sırasında yangılı hücrelerden salgılanan TNF-alfa, IL-1 β ve özellikle IL-8'in konak hücre DNA'sında genetik hasara neden olarak kanserogenezisi başlattığı düşünülmektedir (27).

Kronik *C. pneumoniae* infeksiyonlarında immunglobulin düzeyleri, kanserogenez sürecinde araştırılan bir diğer konu olmuştur. *Chlamydia pneumoniae*'ye karşı oluşan spesifik Ig A antikorlarının yüksek titrede bulunmasının, kronik infeksiyonların gelişimi için belirleyici bir marker olduğu gösterilmiştir. Aynı ilişki, akciğer kanserlerinin etiolojisinde de araştırılmıştır. İlk olarak Gnarp ve arkadaşları küçük hücreli akciğer kanserli ve skuamöz epitel hücreli kanserli hastalarda *C. pneumoniae*'a spesifik IgA antikorlarının yüksek olduğunu bulmuşlardır; ardından 1993-1995 yılları arasında akciğer kanserli 143 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 60 yaşın altındaki hastalarda IgA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (28). Türkiye'de Kocazeybek (29) tarafından yapılan çalışmada, akciğer kanserli olgularda *C. pneumoniae* infeksiyonu seropozitifliğinin, 55 yaş ve altında erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sigara içen kişilerde malign değişime katkıda bulunduğu ve akciğer kanseri gelişimi riskini artırdığı düşünülmektedir.

***Chlamydia trachomatis* ve servikal kanser**

Servikal kanserlerin gelişimde cinsel aktivite önemli bir risk faktörüdür. Cinsel aktif kadınlarda önemli bir servisit etkeni olan Human papilloma virus (HPV)'ün servikal kanserler ile olan ilişkisi, bir çok sero-epidemiolojik çalışmada gösterilmiştir (30). Bu ilişkinin belirlenmesinin ardından, cinsel yolla bulaşan diğer etkenler de servikal kanser etiolojisinde araştırılmaya başlanmıştır. Per-

sistan klamidya infeksiyonlarının genetik hasara yol açarak neoplastik değişiklikleri başlatması, tüm klamidya infeksiyonları için karsinogenezi tetikleyen ortak yoldur. *Chlamydia trachomatis* ile infekte hücrelerin sitotoksik T hücreleri tarafından yanıtından kaçması ile bu hücrelerin IF- yanıtını indüklemesi sonucu MHC sınıf II salınımının artması, kanserogenezi sürecinde etkili olan immunolojik mekanizmalardır. Çalışmalarda *C. trachomatis* infeksiyonlarının invazif servikal skuamöz hücreli kanserler için risk faktörü olduğu serolojik ve sitolojik olarak kanıtlanmıştır (31, 32). Aynı ilişki servikal adenokanserler için gösterilememiştir (33). *Chlamydia trachomatis*'in, hedef doku olarak endoservikal glandüler hücreleri tutarak, servikal ektopi ve skuamöz metaplaziye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca servikal kanserlerde klamidya antikorlarının varlığı bir çok çalışmada araştırılmıştır. Anttila ve ark. (34) 181 invazif servikal karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, *C. trachomatis* IgG antikor düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada *C. trachomatis* serotip G'nin diğer genotiplere göre anlamı olarak servikal kanserle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Schlott ve ark. (35) servikal kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, servikal doku örneklerinin % 40'ında *C. trachomatis* DNA'sını Plimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile saptamışlardır.

Chlamydia trachomatis'in servikal kanser etiolojisinden direkt olarak sorumlu tutan bu çalışmalardan farklı olarak, bu bakteriyi, sigara kullanımı, cinsel eş sayısı ve en önemlisi HPV infeksiyonları ile birlikte servikal kanserler için bir kofaktör olduğunu savunan çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda, *C. trachomatis* ve HPV infeksiyonlarının, servikal mukus içinde bulunduğu gösterilen bir nikotin metaboliti olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHs) ve metilnitrozamino-butanon (NNK) ile birlikte DNA hasarından sorumlu olduğu savunulmaktadır (24, 36). *C. trachomatis*'in servikal kanser oluşum sürecindeki rolleri, henüz HPV'leri kadar açık ve net olmamakla birlikte kanser etiolojisindeki yeri araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Robbins S, Kumar V.** Neoplazi. Robbins S, Kumar V, eds. Çeviri ed: Uluoğlu Ö. *Temel Patoloji'de (Basic Pathology)*. 4th ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 1987: 217.
2. **Brooks GF, Butel JS, Morse SA, eds.** *Jawetz Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*. 21st ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1998: 543-65.
3. **Zur Hausen H.** Viruses in human cancers. *Science* 1991; 254: 1167-72.
4. **Correa P, Fox J, Fontham E, et al.** *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-74.
5. **Laurila A, Anttila T, Laara E, et al.** Serological evidence of an association of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection with lung cancer. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1997; 74: 31-4.
6. **Paavonen J, Vesterinen E, Mayer B, et al.** Genital *Chlamydia trachomatis* infections in patients with cervical atypia. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 271-89.

***Chlamydia trachomatis* ve over kanseri**

Over kanseri, mortalite riski en yüksek olan jinekolojik malignitedir. İnsidansı geçen yıllar içerisinde artan bu malignitenin etiolojisinden, sürekli ovülasyon ve yüksek gonodotropin düzeylerine maruz kalma gibi faktörler sorumlu tutulmakla birlikte, kesin nedeni henüz bilinmemektedir. İnfertilitenin over kanserlerinin etiolojisindeki yeri, son yıllarda araştırılan bir konudur. Çalışmalarda over kanserlerinin yaklaşık % 9'unun, infertilitenin önemli nedenleri olarak sayılan pelvik inflamatuvar hastalıklara (PIH) bağlı olduğu bildirilmektedir (7). *Chlamydia trachomatis*'in neden olduğu ooforit ve salpenjit sonucu oluşan infertilitenin, over kanseri etiolojisinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Klamidya PIH'nda over kanserinin tümör göstergeleri olan Ca125 ve TATI'nin serum düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Ancak tümör göstergelerindeki yüksekliğin, ağır ooforitte bazal membran parçalanması sonucu oluşan doku hasarına da bağlı olabileceği düşünülmektedir (37). Bazı yayınlarda over ve serviks kanserlerinin ortak etiolojik faktörlere sahip olabileceği savunulmasına rağmen, HPV DNA veya *C. trachomatis* DNA'sı malin ya da benign over kanserli dokularda gösterilememiştir (38). Bu nedenle over kanserleri ile klamidya infeksiyonlarının ilişkisinin belirlenmesi için çok daha geniş serili epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Kanser etiopatogenezi son yıllarda en çok araştırılan konulardan biridir. Moleküler tekniklerin tıpta tanı amaçlı kullanımı ile viral etkenlerin kanser dokularında saptanması sayesinde virüslerin kanser etiolojisindeki yerleri ile kanser oluşum mekanizmaları çok daha iyi anlaşılmıştır. Bakterilerin malin gelişim sürecindeki rolleri, virüsler kadar açık ve net değildir. Persistan ya da kronik infeksiyon oluşturan birçok bakteri bu konuda araştırılmış olmasına rağmen, sadece *H. pylori* ve klamidya türlerinde bakteri-kanser ilişkisinin varlığı kanıtlanabilmiştir. Her iki tür için de patogenezin daha net gösterileceği seroepidemiolojik ve histopatolojik geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* **1995**; 4: 447-51.
8. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* **1975**; ii: 58-9.
9. Schistosomes. Liver flukes and *Helicobacter pylori*. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Eval Carcinog Risk Hum* **1994**; 61: 1-241.
10. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* **1991**; 324: 1127-31.
11. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* **1994**; 343: 243-4.
12. Fontham ET, Ritz B, Perez A, et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* **1995**; 90: 1094-101.
13. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, et al. Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* **1995**; 345: 1525-8.
14. Kuipers EJ. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* **1998**; 12 (Suppl 1): 28a.
15. Blanchard TG, Czinn SJ. Review article: immunological determinants that may effect the *Helicobacter pylori* cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* **1998**; 12 (Suppl 1): 83a.
16. Beales ILP, Davey NJ, Pusey CD, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis [Letter]. *Lancet* **1995**; 346: 381-82.
17. Blaser MJ, Perez GI, Kleantous H, et al. Infection with *Helicobacter* strains possessing cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* **1995**; 55: 2111-15.
18. Mitchell HM, Hazell SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against cag A antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* **1996**; 91: 1785-8.
19. Haruma K. Trend toward a reduced prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis and gastric cancer in Japan. *Gastroent Clin North Am* **2000**; 29: 623-31.
20. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* **1991**; 338: 1175-6.
21. Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the cag A protein. *Gastroenterology* **1997**; 112: 1482-6.
22. Foerster EC, Koch P, Koch O, et al. Serum response to *Helicobacter pylori* in primary gastric B-cell lymphoma. *Gut* **1995**; 37 (Suppl 1): 6a.
23. Paavonen J. *Chlamydia trachomatis* and cancer. *Sex Trans Infect* **2001**; 77: 101-2.
24. Gravitt MS, Castle P. *Chlamydia trachomatis* and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* **2001**; 285: 1703-5.
25. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* **1988**; 29: 983-6.
26. Karvonen M, Tuomilehto J, Pitkaniemi J, Naukkarinen A, Saikku P. Importance of smoking for *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Int J Epidemiol* **1994**; 23: 1315-21.
27. Koyi H, Branden E, Gnarp E, Gnarp H, Arnholm B. *Chlamydia pneumoniae* may be associated with lung cancer. *APMIS* **1999**; 107: 828-32.
28. Jakson LA, Wang SP, Nazar SV, Grayson JT, Vaughan TL. Association of *Chlamydia pneumoniae* immunoglobulin A seropositivity and risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2000**; 9: 1263-6.
29. Kocazeybek B. Akciğer kanserli hastalarda *Chlamydia pneumoniae* seropozitifliğinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* **2001**; 15: 443-8.
30. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* **1999**; 189: 12-9.
31. Hakama M, Lehtinen M, Knekt P, et al. Serum antibodies and subsequent cervical neoplasms. A prospective study with 12 years follow-up. *Am J Epidemiol* **1993**; 137: 166-70.
32. Lehtinen M, Dillner J, Luostarinen T, et al. Nested case control study of the role of human papillomavirus type 16 and *Chlamydia trachomatis* in cervical carcinoma. *BMJ* **1996**; 312: 537-9.
33. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, et al. *Chlamydia trachomatis* infections and invasive cervical carcinoma. *Int J Cancer* **2000**; 85: 35-9.
34. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* infections and the risk for the development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* **2001**; 285: 47-51.
35. Schlott T, Ruda G, Hoppert M, et al. The *in situ* polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Histochem Cytochem* **1998**; 46: 1017-23.
36. Procopczyk B, Cox JE, Hoffman D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* **1997**; 89: 868-73.
37. Paavonen J, Lehtinen M, Heinonen PK, et al. Serum CA 125 in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynecol* **1989**; 96: 574-9.
38. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* **1996**; 5: 667-9.