유럽에서 헬리코박터 제균 치료: Maastricht Consensus V를 중심으로

신운건

한림대학교 의과대학 내과학교실

Management of *Helicobacter pylori* Infection in Europe: Focusing on the Maastricht V/Florence Consensus

Woon Geon Shin

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

In the fifth edition of the Maastricht Consensus Conference, quadruple regimens for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection such as concomitant or bismuth quadruple therapy have been recommended in areas of high clarithromycin resistance. In addition, the Maastricht Consensus V highlighted the importance of population- and individual-based susceptibility tests to detect possible antibiotic resistance in patients with a history of intake of any of the key antibiotics, even if the population has a low resistance rate. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:11-15**)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Consensus

서론

*Helicobacter pylori*의 감염에 대한 Maastricht IV consensus¹가 2012년에 발표된 이후 4년 만에 Maastricht V consensus²가 발표되었다. 24개 국가에서 43명의 전문가들이 모여 Delphi 방식으로 합의 도출하였다.

우리나라에서 *H. pylori*의 일차 제균 치료로 권고하고 있는 clarithromycin과 amoxicillin을 포함한 삼제요법³의 효과는 지속적으로 감소하고 있는 추세이다.^{4,5} 2013년 개정된 우리나라 *H. pylori* 제균 치료 진료지침에서는 bismuth를 기본으로 한 사제요법을 일차 치료에 사용할 수 있도록 했지만,³ 의료보험 적용 기준 때문에 우리나라의 실제 진료 현장에서 적용하기가 쉽지는 않다. 이러한 현실을 고려할 때, Maastricht V consensus의 권고 사항을 살펴보고, 선택 수용하는 것은 우리나라의 *H. pylori* 감염에 대한 진료지침을 개정하는 데에 도움이 될 것으로 생각한다.

이 글에서는 Maastricht IV consensus와 비교해서 Maastricht V consensus에서 달라진 점에 초점을 맞추어 기술하고자 한다. 권고문안이 이전과 비교해서 크게 달라지거나, 변함없이 중요

한 권고문안은 정확한 의미 전달을 위해 번역 없이 영문 그대로 정리했다.

본론

1. *H. pylori* 감염의 제균 치료 적응증

Statement 1: *Helicobacter pylori* gastritis is an infectious disease irrespective of symptoms and complications.

Level of evidence: 1B

Grade of recommendation: A

“헬리코박터 파일로리 위염은 감염병이다.”라는 권고문안이 추가되었다. 이 권고문안은 *H. pylori*가 사람끼리 전파되는 인간 병원균으로 감염된 모든 사람에게 만성위염을 일으키고, 일부 환자에서는 소화성궤양 또는 위축성위염, 위암, 말트림프종을 일으킬 수 있으며, 반대로 제균 치료는 위염을 낮게 하고 관련된 급, 만성 질환의 경과를 바꿀 수 있다는 사실에 근거하고 있다.

Statement 2: A test-and-treat strategy is appropriate for uninvestigated dyspepsia. This approach is subject to regional *H. pylori* prevalence and cost-benefit considerations. It is not applicable to patients with alarm symptoms or older patients.

Level of evidence: high

Grade of recommendation: strong

Maastricht IV consensus에서는 원인 검사를 하지 않은 소

Received: December 29, 2016 Revised: February 14, 2017 Accepted: February 14, 2017

Corresponding author: Woon Geon Shin

Department of Internal Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2814, Fax: +82-2-478-6925, E-mail: sgun9139@gmail.com

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

화불량증 환자에서 *H. pylori*를 검사하고 치료하는 접근법 (test-and-treat strategy)을 *H. pylori*의 감염률이 20% 이상인 지역에서 적용할 수 있다고 했으나, 이번에는 유병률이 낮은 지역(<10%)에서는 위양성률이 높아 이와 같은 지침이 적당하지 않다고 변경했다. 우리나라는 *H. pylori*의 감염률이 높은 지역이나 기질적 원인인 위암 발생률 역시 높은 지역이므로 내시경 검사 등을 통하여 먼저 다른 원인을 반드시 배제해야 한다.

Statement 5: *H. pylori* gastritis is a distinct entity and causes dyspeptic symptoms in some patients. *H. pylori* eradication produces long-term relief of dyspepsia in about 10% of patients in comparison to placebo or acid suppression therapy.

Level of evidence: moderate Grade of recommendation: strong

Statement 6: *H. pylori* gastritis has to be excluded before a reliable diagnosis of functional dyspepsia can be made.

Level of evidence: high Grade of recommendation: high

2015년 발표한 Kyoto consensus에서 위염을 원인에 따라 (a) *H. pylori*-induced, (b) drug-induced, (c) autoimmune gastritis로 나누는 새로운 분류를 제안했다.⁶ 이것은 WHO ICD-11 β 버전에 반영될 가능성이 있다. 위염의 분류를 이에 따른다면 소화불량증 환자에서 *H. pylori* 위염이 없어야 기능성 소화불량이라고 진단할 수 있다.

Statement 10: There is evidence linking *H. pylori* to unexplained iron deficiency anaemia (IDA), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and vitamin B12 deficiency. In these disorders, *H. pylori* should be sought and eradicated.

Level of evidence: very low Grade of recommendation: weak

이전과 비교해서 권고문안은 달라진 것이 없으나 근거수준과 권고등급이 하향 조정되었다.

2. *H. pylori* 감염의 진단

Statement 1: UBT is the most investigated and best recommended non-invasive test in the context of a 'test-and-treat strategy'. Monoclonal stool antigen test (SAT) can also be used. Serological tests can be used only after validation. Rapid ('office') serology tests using whole blood should be avoided in this regard.

Level of evidence: 2a Grade of recommendation: B

요소호기검사는 *H. pylori*의 감염 여부를 진단하는 가장 좋은 비침습적 검사방법으로 국내외 연구 대부분에서 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 보고하고 있다.⁷ 제균 치료 종료 후 적어도 4주 경과 후에 제균 확인 검사를 시행해야 하는데, 이 때에도 민감도와 특이도가 높은 요소호기검사를 주로 이용한다.³

Statement 4: For assessment of *H. pylori* gastritis, a minimum standard biopsy setting is two biopsies from the antrum (greater and lesser curvature 3 cm proximal to the pyloric region) and two biopsies from the middle of the body. Additional biopsy from the incisura is considered for detection of precancerous lesions.

Level of evidence: 2b

Grade of recommendation: B

H. pylori 위염의 진단을 위해서는 전정부와 중체부의 소만 측과 대만측에서 각각 1개씩, 그리고 위각부에서 1개를 포함한 최소한 5개의 생검이 필요하다.

Statement 9: The available data consistently recognise pepsinogen (Pg) serology as the most useful non-invasive test to explore the gastric mucosa status (non-atrophic vs. atrophic). The Pgl/PgII ratio can never be assumed as a biomarker of gastric neoplasia.

Level of evidence: 2a

Grade of recommendation: A

Kyoto consensus에서 pepsinogen I, II, I/II가 위암발생의 고위험군을 선별하는 데 유용하다고 판단하여, pepsinogen I이 제균 치료 전 70 ng/mL 이하이거나 pepsinogen I/II ratio가 3 이하인 환자들은 제균 치료 후에도 정기적으로 내시경 추적 검사가 필요하다고 권고했다.⁶ 그러나 Maastricht V consensus에서는 이러한 지표가 위점막의 위축 정도를 예측할 수 있는 유용한 비침습적 검사이지만 위 종양의 biomarker는 아니라고 언급하고 있다.

Statement 11: *H. pylori* eradication results in significant improvement of gastritis and gastric atrophy but not of intestinal metaplasia.

Level of evidence: moderate

Grade of recommendation: strong

Maastricht IV consensus에서는 *H. pylori* 제균 치료가 위축성 위염의 진행을 느리게 하거나 멈추게 할 수도 있고, 일부 환자에서는 위축성 위염을 정상으로 되돌릴 수도 있다고 기술했었다. 이번의 권고 문안이 “헬리코박터 파일로리 제균 치료는 위축성 위염을 확실히 호전시킨다.”라고 바뀐 것은 2007, 2011, 2016년에 발표된 메타분석의 결과를 근거로 하고 있다.⁸⁻¹⁰

3. *H. pylori* 감염의 치료

Statement 2: PPI-clarithromycin-containing triple therapy without prior susceptibility testing should be abandoned when the clarithromycin resistance rate in the region is more than 15%.

Level of evidence: very low

Grade of recommendation: weak

Maastricht IV consensus에서는 clarithromycin 내성률이 15~20% 초과인 지역에서 항생제 감수성 검사 없이, clarithromycin을 기본으로 한 삼제요법을 일차 치료로 사용하지 않을 것을 권고했으나, 이번에는 clarithromycin 내성률의 기준을 15% 초과로 변경했다.

Statement 3: For any regimen, the eradication rate can be predicted if the cure rates are known for susceptible and resistant strains and the prevalence of resistance in the population. For an individual patient a history of any prior use of one of the key antibiotics proposed will identify likely antibiotic resistance despite low resistance rates in the population. Susceptibility based results simultaneously provide results that are both population- and individual-based.

Level of evidence: low Grade of recommendation: strong

*H. pylori*의 내성이 적은 인구집단에서도 제균 치료에 중요한 항생제인 clarithromycin 또는 metronidazole, levo-floxacin을 복용한 병력이 있는 경우는 환자 개인별 항생제 감수성 결과가 중요하다는 내용이 새롭게 추가되었다. 실제로, 우리나라의 전국 단위 연구 결과가 제균 치료에 중요한 항생제에 노출된 환자에서 제균 치료의 효과가 낮을 것이라는 사실을 뒷받침하고 있다.⁴ 이 연구에서 제균율이 가장 낮은 지역의 clarithromycin 또는 macrolide 계열 항생제 사용밀도가 제균율이 가장 높은 지역보다 유의하게 높았다.

Statement 4: In areas of high (>15%) clarithromycin resistance, bismuth quadruple or non-bismuth quadruple, concomitant (PPI, amoxicillin, clarithromycin and a nitroimidazole) therapies are recommended.

In areas of high dual clarithromycin and metronidazole resistance, bismuth quadruple therapy (BQT) is the recommended first-line treatment.

Level of evidence: low Grade of recommendation: strong

Statement 7: Currently, concomitant therapy (PPI, amoxicillin, clarithromycin, and a nitroimidazole administered concurrently) should be the preferred non-bismuth quadruple therapy, as it has shown to be the most effective to overcome antibiotic resistance.

Level of evidence: moderate Grade of recommendation: strong

Statement 12: After failure of bismuth-containing quadruple therapy, a fluoroquinolone-containing triple or quadruple therapy may be recommended. In cases of high quinolone resistance, the combination of bismuth with other antibiotics, or rifabutin, may be an option.

Level of evidence: very low Grade of recommendation: weak

Statement 6: Clarithromycin resistance undermines the efficacy of triple and sequential therapy, metronidazole resistance undermines the efficacy of sequential therapy, and dual clarithromycin and metronidazole resistance undermines the efficacy of sequential (e.g., PPI plus 1 g amoxicillin twice a day for 5 days, then PPI and 500 mg clarithromycin twice a day and 500 mg metronidazole three times a day for 5 days), hybrid (e.g., PPI and amoxicillin 1000 mg twice daily for 14 days with the addition of clarithromycin 500 mg and tinidazole 500 mg twice daily for the final 7 days) and concomitant therapy.

Level of evidence: moderate Grade of recommendation: strong

Maastricht IV consensus와 비교해서 치료에 있어서 가장 큰 변화는 순차치료(sequential therapy)를 권고하지 않는다는 점이다. 즉, clarithromycin 내성, metronidazole 감수성인 경우에 순차치료가 동시치료(concomitant therapy)보다 낮은 제균율을 보이고, 반대로 clarithromycin에 감수성이 있고 metronidazole에는 내성이 있는 경우, 순차치료가 clarithromycin을 기반으로 하는 삼제요법보다 낮은 제균율을 나타내기 때문이다(Table 1).² Metronidazole의 경우 내성이 있다고 하더라도 용량 또는 사용기간을 늘리면 내성균도 일부 제균될 수 있는데, 순차치료의 경우 metronidazole 투여기간이 5일 동안으로 상대적으로 짧기 때문에 제균율이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

Statement 5: The treatment duration of bismuth quadruple therapy should be extended to 14 days, unless 10 day therapies are proven effective locally.

Level of evidence: very low Grade of recommendation: weak

Statement 8: The recommended treatment duration of non-bismuth quadruple therapy (concomitant) is 14 days, unless 10 day therapies are proven effective locally.

Level of evidence: very low Grade of recommendation: weak

Statement 11: The treatment duration of PPI-clarithromycin based triple therapy should be extended to 14 days, unless shorter therapies are proven effective locally.

Level of evidence: moderate Grade of recommendation: strong

Table 1. Example of Efficacy of Clarithromycin-Containing Regimens for an Individual Patient, Based on Predicted Resistance to Clarithromycin and Metronidazole

Antimicrobial prediction	7-day triple therapy	14-day triple therapy	10-day sequential therapy	14-day sequential therapy	10-day concomitant therapy	14-day concomitant therapy	14-day bismuth quadruple therapy
Clarithromycin and metronidazole susceptible	94%	97%	95%	98%	94%	97%	99%
Clarithromycin resistant-metronidazole susceptible	<20%	50%	80%	88%	94%	97%	99%
Clarithromycin susceptible-metronidazole resistant	94%	97%	75%	75%	94%	97%	95%
Clarithromycin and metronidazole resistant	<20%	50%	<20%	<20%	<25%	<50%	95%

Gray boxes denote successful eradication rates (>90%).

Adapted from the article of Malfertheiner, et al. Gut 2017;66:6-30.²

Fig. 1. Management of *Helicobacter pylori* infection. Adapted from the article of Malfertheiner, et al. Gut 2017;66:6-30.²

^aRegardless of their population expectations, individuals who have previously taken clarithromycin and/or metronidazole should be considered high risk patients for dual resistance.

^bIf bismuth is not available, levofloxacin, rifabutin and high dose dual (PPI+amoxicillin) therapies might be considered. If tetracycline is not available, bismuth-containing quadruple therapy combining furazolidone-metronidazole or amoxicillin-metronidazole can be considered.

다양한 제균 요법의 치료 기간에 대해서는 여러 연구마다 엇갈린 보고를 하고 있어 아직까지 결론을 낼 수는 없다. 그러나 clarithromycin을 기반으로 하는 삼제요법의 경우는 여러 개의 메타분석 발표자료에서 14일 치료가 7일이나 10일 치료보다 제균율이 높다고 보고하고 있어 이번 consensus에서도 근거수준 중등도, 권고등급 강함으로 보고했다.¹¹ 이것은 우리나라 전국 연구와도 일치하는 결과이다.⁴

Maastricht V consensus에서는 치료 전 개인별 항생제 감수성 검사의 중요성과 사제요법(bismuth 또는 non-bismuth)의 우월성을 강조했다. 이에 따른 *H. pylori*의 제균 치료에 대한 요약을 Fig. 1에 정리했다.

4. *H. pylori* 감염과 관련된 질환의 예방과 공중 보건

Statement 1: *H. pylori* infection is accepted as the major aetiological factor for gastric cancer.

Level of evidence: 1a

Grade of recommendation: A

Statement 2: *H. pylori* infection is also a risk factor for proximal gastric cancer (PGC) provided that oesophageal and junctional adenocarcinoma have been properly excluded.

Level of evidence: 2c

Grade of recommendation: B

현재까지 *H. pylori*와 위암발생에 대한 연구들은 대부분 non-cardia gastric cancer를 대상으로 한 연구였다. 이번 consensus에서는 2010년부터 2013년까지 발표한 3개의 코호트 연구에서¹²⁻¹⁴ proximal gastric cancer가 *H. pylori*의 감염과 관련이 있다는 보고를 인용하여 *H. pylori*는 위의 모든 부위에서 발생하는 위암의 중요한 위험인자라고 기술했다.

Statement 3: *H. pylori* eradication reduces the risk of gastric cancer development.

Level of evidence: low

Grade of recommendation: moderate

*H. pylori*의 제균 치료가 위암 발생의 위험을 낮춘다는 권고문안은 Maastricht IV consensus에서 권고등급 A에 근거수준 1a였으나 Maastricht V consensus에서는 권고등급 중등도에 근거수준은 낮은 것으로 하향 조정되었다. 현재까지는 제균 치료가 위암 발생을 약 34% 정도 낮춘다고 알려져 있다. 최근 메타분석에서는 제균 치료를 받은 군에서 그렇지 않은 군보다 위암 발생이 낮으며(incidence rate ratio=0.53), 특히, 무증상 감염군의 제균 치료와 위암의 내시경절제술 후의 제균 치료가 의미 있는 효과가 있었다고 발표했다.¹⁵ 그러나 일차 유효성 평가 변수가 ‘위암의 발생’이므로 많은 피험자수가 필요하고, 연구기간이 길어야 하는 등의 이유로 연구를 진행하기 쉽지 않기 때문에 현재까지 발표된 무작위 연구가 많지 않다. 따라서 Maastricht IV에서는 권고등급이 A였으나 이번에는 중등도로 낮추었고 근거수준은 낮다. 다행인 것은 이에 대해 우리나라, 중국과 영국에서 진행 중인 몇 개의 연구가 발표되면 근거수준이 나아질 것으로 기대한다. 현재 우리나라에서는 세계보건기구 산하 국제암연구소와 국립암센터를 비롯한 전국 10여 개 병원이 참여하여 11,000명을 모집하고 10년 동안 위암 발생 여부를 추적하는 대규모의 무작위연구가 3년 째 진행 중에 있다.

Statement 10: *H. pylori* ‘screen-and-treat’ strategies are recommended in communities at high risk of gastric cancer.

Level of evidence: moderate

Grade of recommendation: strong

Statement 16: Mass eradication using a ‘screen-and-treat’ strategy with commonly used antibiotics may create additional resistance selection pressure on pathogens other than *H. pylori*.

Level of evidence: 1b

Grade of recommendation: A

특정 인구 집단을 대상으로 경험적 항생제를 사용해서 대규모로 *H. pylori*를 제균 치료했을 때 예상할 수 있는 것이 항생제 내성의 문제이다. 폐렴 또는 요로감염 등의 원인균이 amoxicillin 또는 clarithromycin, levofloxacin에 대해 내성을

획득하여 치명적인 감염병 치료에 문제가 생길 수 있다. 따라서 인구 집단을 대상으로 광범위한 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 계획할 때에는 치명적인 질환과 관련이 상대적으로 적은 bismuth 또는 tetracycline 등을 조합으로 한 제균 요법을 고려해야 할 것이다.

5. *H. pylori* 감염과 위 내 미생물(microbiota)

Statement 2: The composition of a healthy gastric microbiota and how *H. pylori* affects this microbiota have not yet been fully defined.
Level of evidence: 5 Grade of recommendation: D

Statement 8: Additional studies are required to address the long-lasting impact of *H. pylori* eradication on the composition of gut microbiota.

Level of evidence: 5 Grade of recommendation: D

H. pylori 감염과 위 내 미생물에 대해서는 아직까지 알려진 바가 적어서 앞으로 이에 대한 활발한 연구가 필요하다.

결론

Maastricht IV consensus에 비해 V에서 크게 변화된 내용을 요약해 보았다. 1) *H. pylori* 위염을 감염병으로 정의하고 기능성 소화불량을 진단하기 위해서는 *H. pylori* 위염을 배제할 수 있어야 한다고 권고했다. 2) 항생제 감수성 검사 없이 일차 치료로 clarithromycin을 기반으로 한 삼제요법을 사용하지 않아야 하는 기준을, clarithromycin 내성률이 15~20%를 초과하는 지역에서 15% 초과 지역으로 강화했다. 3) 항생제 내성률이 낮은 지역이라도 *H. pylori* 제균 치료에 중요한 항생제를 복용한 병력이 있는 환자에서는 개인별 항생제 감수성 검사결과에 따른 제균 치료를 강조했다. 4) Clarithromycin 내성률이 높은 지역에서는 삼제요법보다 사제요법으로 치료할 것을 권고하였는데, 사제요법 중에서 순차치료는 제균율이 낮다는 보고들을 근거로 동시치료 또는 bismuth를 기반으로 한 사제요법을 권고했다. 5) *H. pylori*와 위 내 미생물에 대한 내용이 처음으로 언급했다.

우리나라는 *H. pylori*의 clarithromycin에 대한 내성률이 약 40% 정도로 추정되고, metronidazole에 대한 내성률이 30% 정도인 사실을 고려하면, 12%에서는 두 약제 모두에 내성이 있다고 예측할 수 있다.² 이처럼 항생제 내성률이 높고, 일방적인 국가보형정책까지 감안하면, 우리나라 현실에 맞는 일차 제균 치료 약제의 조합을 찾는 것은 쉽지 않은 일이다. 항생제 감수성 검사를 토대로 제균 요법을 시행하는 것이 최선임을 알지만 이것도 실제 임상에 적용하기가 까다롭다. 따라서 유럽의 진료 지침을 따른다면, 우리나라 *H. pylori*의 주된 일차 치료를 7일 이상의 동시치료 또는 bismuth를 기반으로 한 사제요법으로

변경해야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
3. Kim SG, Jung HK, Lee HL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1371-1386.
4. Shin WG, Lee SW, Baik GH, et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* in Korea over the past 10 years and correlation of the amount of antibiotics use: nationwide survey. Helicobacter 2016;21:266-278.
5. Kim BJ, Kim HS, Song HJ, et al. Online registry for nationwide database of current trend of *Helicobacter pylori* eradication in Korea: interim analysis. J Korean Med Sci 2016;31:1246-1253.
6. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353-1367.
7. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection--a critical review. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1001-1017.
8. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2007;12 Suppl 2:32-38.
9. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. Digestion 2011;83:253-260.
10. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. Gastric Cancer 2016;19:166-175.
11. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603-609.
12. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. Dig Dis Sci 2010;55:3124-3131.
13. Abrams JA, Gonsalves L, Neugut AI. Diverging trends in the incidence of reflux-related and *Helicobacter pylori*-related gastric cardia cancer. J Clin Gastroenterol 2013;47:322-327.
14. Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. Digestion 2012;85:256-260.
15. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2016;150:1113-1124.e5.