

Atrofinen gastriitti

Biomerkkiainetutkimus ja atrofinen gastriitti – tärkeä mahalaukun syövän ja B12 vitamiinipuutoksen riskitila

Tärkein tieto

- Atrofinen gastriitti/hapoton maha on tärkein tunnettu mahalaukun syövän riskitila.

- Atrofiseen gastriittiin / hapottoon mahaan liittyy merkittävä B12 vitamiinin ja hivenalkuaineiden (kalsium, rauta ja sinkki) imeytymishäiriö ja puutostilojen vaara.

- Suurin syöpä- ja puutostilariski sekä häiriöt lääkaineiden imeytymisessä kohdistuvat erityisesti ikääntyvään väestöön

- Atrofinen gastriitti on todettavissa yksinkertaisella verikokeella, jossa mitataan mahalaukun limakalvon biomerkkiaineiden (pepsinogeeni I ja II, gastriini-17, *H.pylori* IgA ja IgG vasta-aineet) pitoisuudet samasta plasmanäytteestä.

- Atrofinen gastriitti edellyttää mahalaukun tähystystutkimusta syöpävaaran vuoksi.

- Atrofista gastriittia sairastavan helicobakteeri-infektio on syytä hoitaa sairauden etenemisen katkaisemiseksi.

Helicobakteeri ja atrofinen gastriitti

IARC:n (International Agency for Research on Cancer) asettama asiantuntijaryhmä katsoi jo vuonna 1994, että helicobakteeri-infektio (*Helicobacter pylori*; *H.pylori*) on syöpää aiheuttava sairaus (carcinogen class I) (1). *H.pylori* infektio aiheuttaa gastriitin, joka kehittyy atrofiseksi gastriitiksi merkittävällä osalla potilaita. Itse helicobakteeri ei ole

karsinogeeninen, mutta sen aiheuttama gastriitti ja atrofinen gastriitti ovat. Mahalaukun syöpä ja varsinkin sen intestinaalinen alatyyppejä kehittyvä asteittain atrofiseen limakalvoon erilaisten metaplasia- ja dysplasiavaiheiden (interaepiteliaalinen neoplasia) kautta (ns. Correan kaskadi) (2,3). Kansainvälisissä suosituksissa infektion hoitoa pidetään syövän ennaltaehkäisyssä kannalta suositeltavana toimenpiteenä, joka katkaisee Correan kaskadin ja siten ehkäisee syövän kehittymistä (4-5).

Mahalaukun syöpää löytyy usein myös sellaisilta potilailta, jotka ovat saaneet tai joilla on yritetty helicobakteerin häätöhoitoa. Julkaisemattoman HYKS:ssä tehdyn selvityksen mukaan 30 prosenttia sairaalaan leikkaushoitoon tulleista mahasyöpäpotilaista oli saanut häätöhoidon lääkäriltään vatsavaivojen vuoksi. Yli kolmasosalla näistä hoito oli annettu jopa yli kolme vuotta ennen syöpädiagnoosia (6). Häätöhoito on näissä tapauksissa tehty todennäköisesti liian myöhään. Potilaalla ollut syövän riskitila (precancerous condition), varhaisvaihe ("early cancer") tai esiaste (pre-malignant lesion) on jäänyt toteamatta. Esiasteiden eteneminen syöväksi ei ole enää pelkällä häätöhoidolla estettävissä. Kiinassa tehdyssä Wong-tutkimuksessa päädyttiin samanlaiseen johtopäätökseen (7). Satunnaistetussa prospektiivisessä tutkimuksessa helicobakteerin häätöhoito ei estänyt syöpien ilmaantumista 7.5 vuoden seurantajakson aikana sellaisilla henkilöillä, joilla lähtötilanteessa oli jo jokin syövän riskitila tai esiaste.

Mahalaukun limakalvon atrofinen gastriitti on tärkein tunnettu mahalaukun syövän riskitila (2,8-10). Hoidettavissa olevat syövän esiasteet ja varhaisyyvät ovat tehokkaimmin löydettävissä juuri atrofista gastriittia sairastavien potilaiden mahalaukusta. Paikalliset (fokaaliset) syövän esiasteet kehittyvät nimenomaan atrofiseen ja metaplastisesti muuttuneeseen (intestinaalinen metaplasia) limakalvoon (10).

Atrofisen gastriitti voidaan todeta kahdella tavalla. Yksi on mahalaukun tähystys ja sen yhteydessä otetut koepalanäytteet. Patologi tekee koepaloista arvion ja antaa lopullisen diagnoosin. Atrofinen gastriitti ei ole endoskooppinen diagnoosi. Tähystystä tekevä lääkäri ei pysty silmämääräisesti luotettavasti toteamaan gastriittia eikä atrofista gastriittia. Toinen diagnostinen vaihtoehto on verikoe, jossa plasma- tai seruminäytteestä tutkitaan mahalaukun limakalvon rakennetta ja toimintaa kuvaavat biomerkkiaineet (pepsinogeeni I ja II, gastriini-17 ja *H.pylori* IgG ja IgA vasta-aineet) (11-16). Kyseisiä biomerkkiaineita koskevat validoidut tutkimuspaneelit ja niiden tuloksia tulkitseva tietokoneohjelma ovat kotimaisen tutkimustyön ja biotekniikka-teollisuuden kehitystyön tulosta ja ovat nyt jokaisen lääkärin käytettävissä (saatavana kauppanimellä GastroPanel®, GastroView® ja GastroSoft®; Biohit Oyj, Helsinki) (17).

Atrofisen gastriitti on kliinisesti tärkeä ja merkittävä diagnoosi, joka usein jää liian vähälle huomiolle. Vaikka mahalaukun syövän esiintyvyys on ollut

		KORPUS		
		Normaali	Ei-atrofinen gastriitti	Atrofinen gastriitti
ANTRUM	Normaali	N		Kasvain
	Ei-atrofinen gastriitti	DU		B12 Ca, Fe
	Atrofinen gastriitti	DU GU Kasvain		Kasvain B12 Ca, Fe

N = Mahalaukun limakalvo on terve – ei sairauksien riskiä
DU = pohjukais-suolen haavatauti; GU = mahalaukun haavatauti
B12, Ca, Fe = dietarisen B12 vitamiinin (hermoston sairaudet), raudan (anemia) ja kalsiumin (osteooporosi) imeytymishäiriö.

Kuva 1. Kaavamainen esitys siitä, miten ei-atrofinen gastriitti ja atrofinen gastriitti eri osissa mahalaukua liittyvät mahalaukun syövän, peptisten haavatautiin ja dietarisen B12 vitamiinin sekä eräiden hivenalkuaineiden imeytymishäiriön vaaraan.

viimeiset vuosikymmenet voimakkaassa laskussa, siihen edelleenkin sairastuu Suomessa noin 800 uutta henkilöä vuosittain. Syövän pelosta johtuen mahalaukun tähytystä suositellaan edelleenkin kaikille vatsavaivaisille yli 45–55 ikävuoden jälkeen. Potilasystävällisempi ja kustannustehokkaampi toimintastrategia olisi kohdistaa tähytystutkimukset ja hoito ensi sijaisesti gastriittia ja/tai atrofista gastriittia sairastaviin potilaisiin, joilla syöpävaara on suurin. Syöpävaaran lisäksi atrofiiseen gastriittiin liittyy joukko mahalaukun hapottomuudesta ja imeytymishäiriöistä johtuvia B12 vitamiinin ja hivenalkuaineiden puutostiloja, joiden terveydellinen ja hoidollinen merkitys on suuri, ehkä yhteiskunnan kannalta jopa suurempi kuin syöpäongelma, varsinkin vanhemmissa ikäluokissa.

Atrofisen gastriitin kliininen merkitys

Helikobakteeri-infektio on elintason nousun myötä vähenemässä länsimaissa väestössä, mutta se on Suomessa edelleenkin merkittävä sairaus (18). Edelleen 30–70 prosenttia suomalaisista sairastaa helikobakteerigastriittia jos-

sain muodossa. Gastriitti ja atrofinen gastriitti tulevat jatkossakin olemaan usean vuosikymmenen ajan huomion arvoisia sairauksia. Keskivaikeaa tai vaikeaa atrofista gastriittia löytyy noin 2.5–10 prosentilla yli 50-vuotiaista oireetomista suomalaisista tälläkin hetkellä (10). Mahalaukun syövän riski nousee eksponentiaalisesti atrofisen gastriitin vaikeusasteen ja laajuuden lisääntyessä. Syöpäriski on noin 5-90-kertainen pitkälle edenneessä atrofiassa verrattuna niihin henkilöihin, joiden mahalaukun limakalvo on terve (Kuva 1) (8).

Keskimäärin noin puolelle helikobakteerin kantajista kehittyy vuosien kuluessa tartunnan jälkeen jonkin asteinen atrofinen gastriitti (19,20). Keskivaikeaa tai vaikeaa atrofista gastriittia sairastavilla potilailla löytyy huolellisessa gastrokopia- ja koepalatutkimuksessa mahasyöpä tai jokin sen esiaste 2.5-5 prosentilla (10). Mikäli syöpädiagnosi onnistutaan tekemään tällaisessa vielä oireettomassa vaiheessa (ei ns. hälyttäviä oireita), noin 70 prosenttia kasvaimista on varhaisvaiheen syöpiä ja hoidettavissa parantavasti leikkauksella tai endoskooppisella limakalvovresektiolla (10).

Mahalaukun fysiologia

Kun mahalaukun limakalvo atrofioiduu, myös sen toiminnalliset solut ja rauhaset surkastuvat ja häviävät lopulta kokonaan. Mahalaukun runko-osan (korpus) atrofiassa happoa erittävät parietaalisolut, pääsolut ja rauhasen kaula-alueen solut häviävät. Samalla mahalaukun hapon ja pepsinogeenien eritysvähenee, ja mahalaukku muuttuu lopulta hapottomaksi. Korpuslimakalvon atrofian vaikeusaste korreloittuu erittäin hyvin alentuneeseen hapon eritykseen, rauhaskattoon ja veren (plasma/seerumi) pepsinogeeni I pitoisuuteen, ja myös pepsinogeenien (pepsinogeeni I ja pepsinogeeni II) suhteeseen (11,12). Joidenkin tutkimusten mukaan pepsinogeeni I/II-suhde on luotettavampi atrofisen gastriitin bio-osoitin kuin pelkkä pepsinogeeni I määrittäminen (21,22). Pepsinogeeni I:n ja pepsinogeenien suhteen sekä gastriini-17 samanaikainen määrittäminen on tarkka ja luotettava mahalaukun korpuksen atrofian mittari.

Antrumien atrofiassa gastriini-17:ä erittävät G-solut häviävät, jolloin gastriini-17 taso plasmassa on matala. Tämä taso ei nouse proteiini- tai bombesin (gastrin releasing peptide) stimulaation seurauksena (12,13,23). Gastriini-17:n paastotaso on kuitenkin matala myös sellaisilla potilailla, joilla mahan happosekreetio on voimakas ja mahan sisältö erittäin hapan.

Korpusatrofiassa on tyypillistä hypochlorhydria, matala plasman pepsinogeeni I-taso ja/tai pepsinogeenien suhde, ja samanaikainen hypo- tai hypergastrinemia riippuen siitä, onko antrumien limakalvo myös surkastunut vai ei (13). Gastriini-17 pitoisuus veressä lisääntyy moninkertaisesti, mikäli atrofia on rajoittunut yksinomaan korpuksen limakalvoon, mutta on matala (alle 2 pmol/l, ja pepsinogeeni I on alle 50 microg/l), kun potilaalla on ”panatrofia”, jolloin atrofia on samanaikaisesti sekä antrumissa että korpuksessa (12). Tämä tulos on merkki korkeimmasta tunnetusta mahalaukun syövän riskitilasta (atrofinen gastriitti on koko mahalaukussa).

B12 vitamiinin, raudan ja kalsiumin imeytyminen

Kun korpusrauhasten ja parietaalisolujen lukumäärä vähenee atrofian kehittymisen myötä myös ns. sisäisen tekijän (intrinsic factor) erityis mahalaukkuun laskee ja lopulta lakkaa kokonaan, jolloin dietäärinen B12 vitamiinin imeytyminen ohutsuolessa estyy. Kaikilla henkilöillä, joilla on keskivaikea tai vaikea korpusatrofia, on vaara vitamiinivarojen hupetessa sairastua B12 vitamiinin puutukseen tunnetuin neurologisin ja metaboolisin seuraamuksin (24). Nämä potilaat ovat useimmiten kliinisesti oireettomia ja vitamiinipuutos todetaan käytännössä usein liian myöhään. Tällöin neurologiset seurauksivaikutukset eivät enää ole korjattavissa vitamiinihoidolla. Joka toisella keskivaikeaa tai vaikeaa atrofista gastriittia sairastavalla potilaalla on jo diagnosihetkellä matala (170–220 pmol/l) tai selvästi alentunut (alle 170 pmol/l) B12 vitamiinitaso, mikä myös näkyy samanaikaisesti kohonneina seerumin homokysteiniinitasoina (yli 15 mikromol/l) (24). Tällaisia henkilöitä seniori-ikäisessä suomalaisessa väestössä näyttäisi olevan prosenttikaupalla (24). Yhdysvalloissa on arvioitu, että 800 000:lla seniori-ikäisellä on toteamatta jäänyt ja hoitamaton pernisiöosi anemia-vaiheessa oleva B12 vitamiinipuutos (25). Ekstrapoloituna Suomen väkilukuun lähes 15 000 suomalaisella olisi tälläkin hetkellä näiden laskelmien perusteella toteamatta jäänyt, vaikea atrofisen gastriitti ("totaali" corpuslimakalvon atrofia) ja jopa hoitamaton pernisiöosi anemia.

Kun mahalaukun happopitoisuus vähenee, myös raudan, kalsiumin ja joidenkin hivenalkuaineiden, esimerkiksi sinkin, imeytyminen ohutsuolessa vaikeutuu (26–28). Näiden hivenalkuaineiden muuttuminen imeytymiskykyiseksi molekyyleiksi vaatii hapon läsnäoloa. On luultavaa, että merkittävä osa vanhempien ikäluokkien kognitiivisista häiriöistä, neurodegeneratiivisista ja vaskulaarisista sairauksista sekä anemiasta (dietäärinen raudan ja/tai B12 vitamiinin puutos) ja osteoporoosista (dietäärinen kalsiumin imeytymishäiriö) voidaan yhdistää helikobakteeri-infektioon, atrofisen gastriitin ja hapottoman

mahan seurauksena syntyviin imeytymishäiriöihin ja puutustiloihin (29).

Lääkkeiden imeytyminen

Atrofisen gastriitti ja sen seurauksena syntynyt mahalaukun niukkahappoisuus vaikuttaa todennäköisesti lukusien lääkkeiden imeytymiseen. Asia tunnetaan tosin hämmästyttävän huonosti. Näyttöä on ainakin siitä, että dipyridamol, joidenkin rautavalmisteiden ja sienilääkkeiden (fluconazoli, itraconazoli), tyroksiinin ja atatsanoviirin imeytyminen on merkittävästi alentunut hapottomassa mahassa, muun muassa PPI lääkkeitä käyttävillä (30–33).

Infektioriski

Mahahappo on luonnollinen puskuri suun kautta ja ruuan mukana tulevia mikrobi-infektioita vastaan (34). Terve, normaali happoinen mahalaukku on "steriili" (helikobakteeri-infektioita lukuun ottamatta), mutta hapoton mahalaukku ei sitä ole. Näin on asian laita riippumatta siitä, onko hapottomuuden syynä atrofisen gastriitti tai haponestolääkkeet (PPI lääkkeet). Pneumonioidien ja seniori-ikäisillä jopa fataalien suolistoinfektioiden (esim. giardiaasi, malaria, *Clostridium difficile*) riski on todettu merkittävästi lisääntyneeksi, kun maha on hapoton (35–37).

Atrofisen, hapoton mahalaukku kolonisoituu aina massiivisesti lukematonta nielun ja suolikanavan bakteereilla ja sienillä. Erilaisia mikro-organismeja ("sekaflora") näkyy helposti, ja lähes aina koepaloissa, jotka on otettu atrofisesta mahalaukusta. Näiden mikrobien biologinen merkitys on todennäköinen ja looginen muun muassa mahalaukun syövän patogeneesissä (38). Osa bakteereista kykenee tuottamaan muun muassa nitrosoamineja ja osa asetaldehydiä. IARC luokittelee asetaldehydin 2A ja 2B ryhmän karsinogeneiksi. Ns. Correen kaskadissa juuri mahalaukkuun kolonisoituvat bakteerit ja sienet, ja niiden tuottama asetaldehydi, voivat olla se tekijä, joka aiheuttaa limakalvon soluissa ratkaisevat karsinogeeniset geenivirheet (38).

Mahalaukun syöpä

Riskitekijät

Mahalaukun syövän vaara tervemahaisilla henkilöillä on erittäin pieni lukuun ottamatta niitä harvoja tapauksia, joissa syöpä aiheutuu periytyvästä geenivirheestä. Perinnölliseksi katsottava mahalaukun syöpä esiintyy useammassa sukupolvessa, ilmaantuu tavallisesti alle 50 vuoden iässä ja on tyypiltään ns. diffuusi syöpätyyppi (38). Helikobakteeri-infektio nostaa syöpävaaran kaksinkertaiseksi tervemahaisiin verrattuna ja tämä riski nousee edelleen 5-90-kertaiseksi atrofista gastriittia sairastavilla henkilöillä (8).

Atrofisen gastriitti, varsinkin mahalaukun korpuksessa on harvoin pelkätään autoimmuuniperäinen. Suomalaiset ja italialaiset tutkimukset osoittavat, että helikobakteeri-infektio on tärkein mahalaukun korpuksen atrofisen gastriitin syy, myös pohjoismaissa (40–42). Käynnissä oleva helikobakteeri-infektio voidaan osoittaa helikobakteerin vastaainemäärityksellä 70–80 prosentilla pitkälle edennyt korpusatrofiaa sairastavista potilaista (40). Käynnissä oleva helikobakteeri-infektio tarkoittaa näillä potilailla sairauden jatkuvan etenemisen vaaraa. Onnistuneen helikobakteerihäätöhoidon jälkeen vastaaineet ja tulehdus (gastriitti) häviävät muutamassa kuukaudessa (44–45). Atrofisen gastriitin parantuessa mahalaukun toiminta ja rakenne alkavat myös normalisoitua, ainakin osalla potilaista, mikäli hoito on annettu riittävän ajoissa. Tätä paranemista voidaan helposti seurata biomerkkiainetutkimuksilla (46–52).

Puhdas autoimmuunipohjainen atrofisen gastriitti on pääsääntöisesti pohjoismainen ja pohjois-eurooppalainen perinnöllinen sairaus, jossa atrofia kehittyi jo suhteellisen nuorella iällä, usein alle 50 vuoden iässä. Näissä tapauksissa mahdollisesti jokin muu tekijä kuin helikobakteeri voi mahdollisesti toimia sairauden laukaisijana. Tässä taudissa parietaalisoluvasta-aine taso seerumissa on korkea. Biomerkkiaineiden profiilin osalta löydös on kuitenkin corpuslimakalvon atrofialle tyypillinen. Pepsinogeeni I ja/tai pepsinogeenien suhde on matala ja gastriini-17 on korkea.

		KORPUS		
		Normaali	Ei-atrofinen gastriitti	Atrofinen gastriitti
ANTRUM	Normaalit Ei-atrofinen gastriitti	N	Hp + PGI ~ G-17 ~	Hp + tai - PGI ↓ G-17 ↑
	Atrofinen gastriitti		Hp + PGI ~ G-17 ↓	Hp + tai - PGI ↓ G-17 ↓

N= Mahalaukun limakalvon terve
Hp= *H. pylori* serologia
PGI= plasman pepsinogeeni I (tai pepsinogeenien I ja II suhde)
G-17= plasman gastriini-17

Kuva 2. Kaavamainen esitys siitä, miten plasman biomerkkiaineiden pitoisuudet muuttuvat mahalaukun eri osien (antrum ja korpus) ei-atrofisessa ja atrofisessa gastriitissa. Biomerkkiainetasojen muutosten avulla on mahdollista päätellä mahalaukun limakalvon rakenne ja toiminta, ja samalla arvioida eri mahasairauksien vaaraa ja todennäköisyyttä (vertaa kuvia 1 ja 2).

Iän vaikutus

Mahalaukun syövän ilmaantuvuus tunnetusti lisääntyy jyrkästi iän mukana, mutta ikä ei ole syövän ilmaantuvuutta ja esiintyvyyttä määräävä tekijä (8). Tärkein tekijä mahasyövän riskin kannalta on atrofinen gastriitti, jonka esiintyvyys kasvaa iän myötä. Syöpä liittyy ikääntyvässä mahalaukussa atrofiseen gastriittiin, ei itse ikään. Yli 70-vuotiaiden mahalaukun syöpäpotilaiden joukossa atrofisen gastriitti on taustamuuttuja yli 80 prosentissa tapauksia. Vastaavasti vain noin viidessä prosentissa näitä syöpäpotilaita mahalaukun limakalvo on ”normaali ja terve”.

Mahalaukun syövän riski tervemahaisella 70-vuotiaalla potilaalla on itse asiassa yhtä pieni kuin tervemahaisella 30-vuotiaalla. Pelkkä ikä ei siksi saisi olla ainoa kriteeri mahalaukun syövän riskiä pääteltäessä. Arvion mukaan yhden syöpätapauksen löytäminen ”tervemahaisilla” henkilöillä, potilaan iästä riippumatta, edellyttää usean tuhannen tähytystutkimuksen tekemistä. Tämä ei liene kustannustehokasta toimintaa.

Biomerkkiaineet

Arviointi gastroskopiattutkimuksen kiireellisyydestä (arvio siitä, onko potilaalla ”terve” maha, helicobakteerigastriitti vai atrofinen gastriitti) voidaan tehdä terveyskeskus- ja työterveyslääkä-

rin vastaanotolla biomerkkiainetutkimuksilla verinäytteestä, jopa sormenpääverestä. Potilaat, joilla on hälyttäviä oireita (verenvuotoa, mustia ulosteita, poikkeavaa laihtumista, äkillisiä vatsavaivoja, obstruktio-oireita jne.), kuuluu aina ohjata mahdollisimman pian perusteellisempiin jatkotutkimuksiin.

Biomerkkiainetutkimuksen käyttöalue voidaan kiteyttää yksinkertaiseksi ohjeeksi (53):

A. Biomerkkiainetutkimus on normaali (ei helicobakteeri-infektiota, ei atrofista gastriittia). Mahalaukun syövän tai peptisen haavataudin riski on käytännössä erittäin pieni, mikäli potilas ei käytä tulehduskipulääkkeitä ja hänellä ei ole mahalaukun syövän osalta positiivista sukuanamnesia. Muut tutkimukset kuin välitön gastroskopia ovat järkevä vaihtoehto - potilaan iästä riippumatta.

B. Vain helicobakteerivastaainetutkimus on patologinen, muut biomerkkiainetutkimukset ovat normaalit (potilaalla on helicobakteeripositiivinen ei-atrofinen gastriitti). Mahalaukun syövän riski on pieni, joskaan ei täysin olematon. Kaikki helicobakteerin aiheuttamat ei-neoplastiset sairaustilat (peptinen haavatauti) korjaantuvat ja niiden riski laskee onnistuneen helicobakteerin häätöhoidon jälkeen. Gastroskopia

tuo harvoin merkittävää kliinistä lisätietoa mahalaukun osalta.

C. Atrofiaa osoittavat biomerkkiainepitoisuudet ovat epänormaalin matalat riippumatta siitä, onko helicobakteerivastaainetesti positiivinen vai negatiivinen (potilaalla on atrofisen gastriitti, jonka on aiheuttanut helicobakteeri, tai sairaus on ”autoimmuuniperäinen”). Mahalaukun syöpävaara on merkittävä, samoin B12 vitamiinin ja kalsiumin imeytymishäiriön ja puutoksen vaara. Gastroenterologin konsultaatio ja gastroskopia on suositeltava toimenpide syöpävaaran vuoksi. Helicobakteeripositiivisille atrofista gastriittia sairastaville potilaille pitäisi suorittaa myös helicobakteerin häätöhoito voimassa olevien suositusten mukaan. PPI lääkkeitä ei ole apua ja niiden käyttö on turhaa (maha on jo itsessään hapoton).

Suomessa noin 50 prosenttia ”dyspepsiaa” sairastavista potilaista voidaan laskea kuuluvan ryhmään A ja 5-10 prosenttia ryhmään C (53).

Helicobakteeri-infektion diagnostiikka

Kliinisessä käytännössä infektiosairauksien diagnoosi tehdään tavallisesti joko osoittamalla taudinaiheuttaja (bakteeri, sieni, virus; viljely) tai tutkimalla spesifisten vastaainetasojen nousu serumissa tai plasmassa. Näin ei kuitenkaan suositella jostain syystä toimittavaksi *H.pylori* gastriitin kohdalla, vaikka kyseessä on selkeä infektioauti. Paljon mainostettu 13C-urea hengitystesti (UBT) ja ulosteen antigeenitesti ovat Suomessa yleisesti käytössä helicobakteeri-infektion osoittamiseksi. Varsinkin UBT on kalliimpi ja hankalampi kuin yksinkertainen serologinen vastaainetesti. Huomionarvoista on myös se, että pelkkä serologinen *H.pylori* testi sekä epäsuorat testit, kuten UBT ja ulosteen antigeenitesti, eivät kerro mitään mahalaukun limakalvon rakenteesta tai toiminnasta, atrofiasta tai syöpäriskistä. Ne ilmoittavat vain sen, onko potilaalla helicobakteeri-infektio vai ei. Lisäksi epäsuorien testien tulos on oleellisesti riippuvainen limakalvoa kolonisoivien bakteerien lukumäärästä mahalaukussa. Kolonisaatio puolestaan riippuu mahalaukun happamuuden asteesta. Nämä epäsuorat testit antavat

väärän negatiivisen *H.pylori*-tuloksen jopa puolella tapauksista sellaisia ihmisiä, joiden mahalaukku on niukkahappoinen tai hapoton riippumatta siitä, onko hapottomuus syntynyt atrofisen gastriitin, PPI lääkkeiden käytön vuoksi tai jos potilas on äskettäin syönyt antibiootteja. Kolonisaatiota voi alentaa myös esimerkiksi MALT lymfooma tai vuotava mahahaava (54–60). Spesifinen serologinen vasta-ainetesti on riippumaton tällaisista virhetekijöistä ja on siksi ehdottomasti luotettavin yksittäinen testi helikobakteeri-infektion osoittamiseksi (edellyttäen, että käytetään korkeatasoista ja validoitua vasta-ainetestiä).

Äskettäin julkaistu kansainvälinen konsensus-suositus Maastricht III Consensus Report hyväksyy validoitujen serologisten vasta-ainetestiä käytön helikobakteeri-infektion diagnostiikassa (61). Biomerkkiainetutkimuksen liittäminen *H.pylori* vasta-ainetestiin lisää oleellisesti tutkimuksesta saatavaa tietoa. Tällainen validoitu tutkimuspaneeli antaa mahdollisuuden arvioida samassa tutkimuksessa, onko potilaalla helikobakteeri-infektio ja kuinka vaikeaksi ja kuinka pitkälle infektion aiheuttama gastriitti on kehittynyt.

Atrofisen gastriitin diagnostiikka biomerkkiainetutkimuksella

Plasmasta määritettävät pepsinogeeni I ja II ja niiden suhde, gastriini-17 ja helikobakteerivasta-aineet (IgA ja IgG) ovat yhdistelmä, jonka avulla on mahdollista todeta gastriitti ja atrofinen gastriitti luotettavasti sekä arvioida atrofisen gastriitin vaikeusaste sekä topografia mahalaukun limakalvolla (korpus, antrum vaiko molemmat) (12) (Kuva 2). Tutkimuksen herkkyys on yli 80 prosenttia ja spesifisyys yli 90 prosenttia koepalatutkimukseen verrattuna (62).

Pepsinogeeni I testiä ja pepsinogeenien suhdetta on käytetty ja käytetään laajalti atrofisen korpusgastriitin diagnostiikassa (14,15,63–75). Plasman pepsinogeeni II ja gastriini-17 pitoisuuden määrittäminen ja liittäminen testipaneeliin tekee mahdolliseksi antrumin rakenteen ja mahalaukun fysiologisen toiminnan täsmällisemmän arvioinnin. Gastriini-17 määrittäminen yhdessä pepsinogeenimittausten kanssa antaa epäsuoria viitteitä myös mahan happoerityksestä

(76). Plasman gastriinipitoisuus on erityäin matala (< 1-2 pmol/l) ja gastriini-17 taso ei nouse proteiinistimulaation jälkeen, jos mahalaukun antrumosan limakalvo on vaikeasti surkastunut. Gastriini-17 taso on matala, mutta nousee proteiinistimulaation jälkeen, jos mahalaukku on runsashappoinen (haponeritys on korkea) ja mahalaukun antrumlimakalvo ei ole atrofinen.

Atrofisen gastriitin diagnostiikassa gastriini-17 määrittäminen biomerkkiainepaneelin osana antaa mahdollisuuden löytää kaikkein vaikeimmin sairastuneet potilaat ja nimenomaan ne, joilla mahalaukun syövän vaara on korkein. Näillä potilailla atrofinen gastriitti on levinnyt koko mahalaukun alueelle, atrofia on vaikea-asteinen, ja maha on hapoton ("vaikea atrofinen pangastritti", "vaikea multifokaalinen atrofinen gastriitti"). Näillä matalan pepsinogeeni I tason ja matalan pepsinogeenien suhteen lisäksi myös gastriini-17 taso plasmassa on aina matala. Tällainen potilas voi olla joko helikobakteeri-positiivinen tai -negatiivinen.

Biomerkkitutkimuksessa (gastriini-17) antrumlimakalvon atrofia voidaan varmistaa proteiinistimulaatiokokeella (12). Siinä potilas juo verinäytteen ottamisen jälkeen (basaalinäyte) proteiinipitoisen juoman ja uusi verinäyte (stimuloitu näyte) otetaan 20 min kuluttua. Jos gastriini-17 taso plasmassa nousee selvästi, yli 5 pmol/l, antrumlimakalvo on normaalirakenteinen ja antrumin atrofista gastriittia ei ole. Atrofisen gastriitin osalta biomerkkiainetutkimuksen positiiviseksi ennustearvoksi (PPV) on laskettu 75 prosenttia (65–89 %) ja negatiiviseksi ennustearvoksi (NPV) 97 prosenttia (95–99 %), silloin kun gastriini-17 määrittäminen on tehty proteiinistimulaation jälkeen (12,62).

Lopuksi

Atrofisen gastriitti on jäänyt vähäiselle huomiolle käytännön lääketieteessä siitä huolimatta, että se on tärkein tekijä mahasyövän synnyssä ja vaikka siihen liittyy B12 vitamiinin ja joidenkin merkittävien hivenalkuaineiden puutoksen vaara. Plasman biomerkkiainetutkimus on herkkä ja spesifinen, erityisen hyvin perusterveydenhuoltoon soveltuva, yksinkertainen laboratorio-tutkimus. Tutkimukset antavat luotet-

tavan ja objektiivisen mahdollisuuden löytää verikokeen avulla ne potilaat, joilla mahalaukun limakalvo on normaali ja terve, ja erottaa nämä potilaat niistä, joilla limakalvo on sairas (mahalaukussa on helikobakteerigastriitti ja/tai atrofinen gastriitti). Tutkimuksen avulla löytyvät tällä tavoin helposti sellaiset potilaat, joilla on suurin riski sairastua mahalaukun syöpään, ja joille välitön mahalaukun tähtystytutkimus on tärkeä.

Suomalaisen biotekniikkayhtiö Biohit Oyj:n kehittämät ja patentoimat biomerkkiainetutkimukset (GastroPanel® ja GastroView®) ovat käytännön työhön soveltuvia tutkimuspaneeleja, joissa edellä kuvatut biomerkkiaineet mitataan validoiduilla ELISA menetelmillä laskimoverestä valmistetusta plasmänäytteestä. GastroPanel tutkimus (pepsinogeeni I ja II sekä gastriini-17 ja *H. pylori* IgA ja IgG vasta-aineet) edellyttää paastoa ennen näytteen ottamista. Koska GastroView tutkimuksessa gastriini-17 testiä ei tehdä, se ei edellytä paastoa. GastroView tutkimus voidaan tehdä joko sormenpää- tai laskimoverinäytteestä. GastroView tutkimus on luonteeltaan "mahalaukun terveystutkimus". Koska GastroView tutkimusta on helppo käyttää, se sopii seulontatutkimukseksi ja tehtäväksi lääkärin vastaanotolla perusterveydenhuollossa. Näytteen lähettäminen laboratorioon ei myöskään vaadi erikoisjärjestelyjä - näyte voidaan toimittaa normaalina kuljetuksena laboratorioon muiden seerumi- tai plasmänäytteiden tavoin. Käytännön työssä normaali GastroView tai GastroPanel tulos merkitsee varmuudella sitä, että mahalaukun limakalvo on terve ja toimii normaalisti ja että välitön mahalaukun tähtystys on tarpeen vain joissakin poikkeustapauksissa. Laboratorio voi myös antaa GastroPanel ja GastroView tuloksia tulkitsevan kirjallisen raportin (normaalin tulostuksen lisäksi) tarkoitusta varten kehitetyn tietokoneohjelman avulla (GastroSoft®, Biohit Oyj, Helsinki).

English summary

Atrophic gastritis (AG) is a result of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection, or is "autoimmune" in origin. AG and hypochlorhydric stomach are the most important known risk conditions

for gastric cancer. AG (and hypo- or achlorhydria) associates also with malabsorptions of vitamin B12 and some micronutrients (calcium, iron and zinc). Non-invasive diagnosis of AG with or without *H.pylori* infection can be done by biomarker assays from a plasma sample. These biomarkers are pepsinogens I and II, gastrin-17 and *H.pylori* antibodies (IgG and IgA). The examinations are commercially available as validated panels based on ELISA tests (GastroPanel® and GastroView®; Biohit Oyj, Helsinki, Finland). Plasma levels of pepsinogen I and ratio of pepsinogen I to pepsinogen II ratio are low, and gastrin-17 is high or low, depending on whether the AG is in corpus alone or in both antrum and corpus concomitantly. Elevated levels of *H.pylori* antibodies and high pepsinogen II indicate an active, on-going helicobacter infection. An on-going infection in patients with AG requires the eradication of *H.pylori*. Biomarker assays are handy diagnostic tools in the general practice. They pro-

vide opportunities to figure out who will benefit most of an endoscopy, and in whom a gastroscopy and treatment of *H.pylori* infection is mandatory. The assays find reliably patients with “healthy” gastric mucosa (no *H.pylori* gastritis, no atrophic gastritis – biomarker examination is normal) in whom the risk of severe gastric disorders, such as cancer or ulcer diseases, is practically nil, and in whom a gastroscopy is not the most important first endoscopic alternative.

Sidonnaisuudet: Pentti Sipponen ja Matti Härkönen ovat Biohit Oyj:n tie-teellisiä neuvonantajia. Mikko Salaspuro on Biohit Oyj:n hallituksen jäsen.

Artikkeli on aikaisemmin julkaistu lyhennetyssä muodossa Suomen Lääkärilehdessä. (Sipponen P, Härkönen M, Salaspuro M. Atrofisen gastriittiä jää liian vähälle huomiolle. Suomen Lääkärilehti 2008;63:1428-30.)

PENTTI SIPPONEN, LKT
professori
Patolab Oy
pentti.sipponen@sl.fimnet.fi

MIKKO SALASPURO, LKT
emeritusprofessori
Helsingin yliopisto
mikko.salaspuro@helsinki.fi

MATTI HÄRKÖNEN, LKT
emeritusprofessori
Helsingin yliopisto, Kliinisen Kemian laitos
matti.harkonen@biohit.com

Kirjallisuus:

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to human. Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:218–20.
2. Correa P, Haenszel W, Cuello C, ym. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50:4737-40.
3. Filipe MI, Munoz N, Matko I, ym. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994;57:324-9.
4. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, ym. Lejondal H. pylori-Gastric Cancer Task Force. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. Am J Gastroenterol. 2005;100:2100-15.
5. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9.
6. Arkkila PET, Kokkola A, Ristimäki A, Sipponen P. Gastric cancer in patients after eradication of H.pylori infection. To be published.
7. Wong BC, Lam SK, Wong WM, ym. China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:187-94.
8. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer 1985;35:173-7
9. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, ym. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. Int J Cancer 2004;109:138-43.
10. Varis K, Sipponen P, Laxen F, ym. The Helsinki Gastritis Study Group. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Scand J Gastroenterol 2000;35:950-6.
11. Varis K, Isokoski M. Screening of type A gastritis. Ann Clin Res 1981;13:133-138
12. Sipponen P, Ranta P, Helske T, ym. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol 2002;37:785-91
13. Sipponen P, Valle J, Varis K, Kekki M, Ihamäki T, Siurala M. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antropfundal mucosa. An analysis of 860 subjects. Scand J Gastroenterol 1990;25:513-9.
14. Varis K, Kekki M, Härkönen M, Sipponen P, Samloff IM. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. Scand J Gastroenterol 1991;186:117-23.
15. Farinati F, Di Mario F, Plebani M, ym. Pepsinogen A/pepsinogen C or pepsinogen A multiplied by gastrin in the diagnosis of gastric cancer? Ital J Gastroenterol 1991;23:194-6.
16. Kuipers EJ, Pals G, Pena AS, ym. Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:153-6.
17. Suovaniemi O. GastroPanel-tutkimus osaksi dyspepsian hoitokäytäntöä. Yksityislääkäri 2007;4:104-6
18. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 1996;31:546-50

19. Sipponen P, Helske T, Järvinen P, Hyvärinen H, Seppälä K, Siurala M: Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992. *Gut* 1994; 35:1167-71
20. Maarros HI, Vorobjova T, Sipponen P, ym. An 18-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:864-9.
21. Borch K, Axelsson CK, Halgreen H, Damkjaer Nielsen MD, Ledin T, Szesci PB. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:870-6.
22. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, ym. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia* 2004;6:449-56
23. den Hartog G, Jansen JB, Schaardenburg DJ, ym. Plasma gastrin responses to bombesin and antral gastrin concentrations in patients with intestinal type of gastric cancer. *Cancer Res* 1988;48:2296-2298
24. Sipponen P, Laxen F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1209-16.
25. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:1097-100.
26. Sharma VE, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97:887-9
27. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53
28. Ozutemiz AO, Aydin HH, Isler M, Celik HA, Batur Y. Effect of omeprazole on plasma zinc levels after oral zinc administration. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:216-8
29. Bolander-Gouaille C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its Metabolism. 2002. Springer Verlag, Berlin.
30. Derendorf H, VanderMaelen CP, Bricki RS, MacGregor TR, Eisert W. Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. *J Clin Pharmacol* 2005;45:845-50
31. Lim SG, Sawyer AM, Hudson M, Sercombe J, Pounder RE. Short report: the absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:317-21
32. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, ym. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-95
33. Tomilo DL, Smith PF, Ogundale AB, ym. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26:341-6
34. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:94-102
35. Duchini A, Rogers VD. Diarrhea in the international Traveler. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999;2:251-7
36. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-5
37. Tryba M. The gastropulmonary route of infection – fact or fiction. *Am J Med* 1991;91:135S-146S
38. Väkeväinen S, Mentula S, Nuutinen H, ym. Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:648-55
39. Mecklin JP, Nordling S, Saario I. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:307-11
40. Sande N, Nikulin M, Nilsson I, ym. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with CagA+ *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:928-33.
41. Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, ym. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996;144:142-9.
42. Annibale B, Negrini R, Caruana P, ym. Two-thirds of atrophic body gastritis have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2001;6:225-33
43. Kakkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, ym. Positive result by serology indicates active *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1808-10.
44. Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-5
45. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*: a morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991, 26, 1057-65
46. Kakkola A, Sipponen P, Rautelin H, ym. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:515-20.
47. Franceschi F, Genta RM, Sepulveda AR. Gastric mucosa: long-term outcome after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2002;37 Suppl 13:17-23.
48. Ito M, Haruma K, Kamada T, ym. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1449-56
49. Borody TJ, Andrews P, Jankiewicz E, Ferch N, Carroll M. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1266-8.
50. Ruiz B, Garay J, Correa P, ym. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3281-7.
51. Ohkusa T, Miwa H, Nomura T, ym. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 1:25-32.
52. Järvinen L. GastroPanel – uusi ase dyspepsian turvallisen hoidon kehittämiseen. *Yksityislääkäri* 2005;2:94-98

53. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(1): 2-10
54. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, ym. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138-41.
55. Karnes WE Jr, Samloff IM, Siurala M, ym. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:167-74.
56. Salomaa-Räsänen A, Kosunen TU, Mattila J, Sarna S, Rautelin H. Age-dependent accuracy of *Helicobacter pylori* antibody assays for adults, with special emphasis on atrophic gastritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:1185-8.
57. Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, ym. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619-24.
58. Perri F, Ricciardi R, Merla A, ym. Appropriateness of urea breath test: a prospective observational study based on Maastricht 2000 guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1443-7.
59. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, ym. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-9.
60. Murakami K, Sato R, Okimoto T, ym. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of (13)C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2003;38:937-41.
61. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, ym. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
62. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, ym. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885-91.
63. Broutet N, Plebani M, Sakarovitch C, Sipponen P, Megraud F and Eurohepygast Study Group. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. *Br J Cancer* 2003;88:1239-47.
64. Knight T, Wyatt J, Wilson A, ym. *Helicobacter pylori* gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups. *Br J Cancer* 1996;73:819-24.
65. Di Mario F, Moussa AM, Caruana P, ym. 'Serological biopsy' in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1223-7.
66. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, Mostovov AN, Mernova VP, Polyakova MB. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. *World J Gastroenterol* 2004;10:3146-50.
67. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2002; Suppl 236:22-6.
68. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141-7.
69. Mardh E, Mardh S, Mardh B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. *Clin Chim Acta* 2002;320:17-27.
70. Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, Haruma K, Tanaka S, Chayama K. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol* 2003;38:332-8.
71. Bodger K, Wyatt JI, Heatley RV. Variation in serum pepsinogens with severity and topography of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in dyspeptic patients referred for endoscopy. *Helicobacter* 2001;6:216-24.
72. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735-9.
73. Urita Y, Hike K, Torii N, ym. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2004;49:795-801.
74. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44:693-7
75. Shiotani A, Iishi H, Uedo N, ym. Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer. *Int J Cancer* 2005;115:463-9.
76. Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Härkönen M. Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2005;11:5988-92

