

Diagnóstico serológico de gastritis atrófica con una combinación de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos anti-*Helicobacter pylori*

Julio Valle Muñoz^a, Tomás Artaza Varasa^a, Rafael López Pardo^b, Rufo Rodríguez Merlo^c, María José Pérez Grueso^a, Roberto Martín Escobedo^a, Mariano Alcántara Torres^a, Rafael Cuenca Boy^d y José María Carrobes Jiménez^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^bServicio de Cirugía General. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^dServicio de Farmacología Clínica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

RESUMEN

OBJETIVO: El diagnóstico no invasivo de gastritis atrófica ayudaría a identificar individuos con un riesgo elevado de carcinoma gástrico. En este estudio se ha evaluado la utilidad de un panel serológico que combina pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* (Gastropanel) como método de cribado de la gastritis atrófica.

PACIENTES Y MÉTODOS: El panel serológico se evaluó en 56 pacientes de dos grupos: a) 47 pacientes con dispepsia no investigada, y b) 9 pacientes consecutivos con carcinoma gástrico. En todos ellos se realizó una endoscopia con toma de biopsias del antro y el cuerpo gástricos. Los valores de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos anti-*H. pylori* se determinaron mediante test EIA específicos (Biohit plc, Helsinki, Finlandia) en muestras de suero de los pacientes obtenidas en ayunas.

RESULTADOS: La gastritis atrófica fue significativamente más frecuente en los pacientes con carcinoma gástrico que en los pacientes dispépticos (el 56 frente al 6%; $p = 0,0015$). El grado de concordancia entre el panel serológico y la histología gástrica fue bueno ($\kappa = 0,68$). La sensibilidad y la especificidad del panel serológico para diagnosticar la gastritis atrófica fueron del 87,5 y el 100%, respectivamente. Sin embargo, el panel serológico no habría detectado 4 de los 9 casos de carcinoma gástrico, ya que se originaron en un estómago con mucosa no atrófica.

CONCLUSIONES: El panel serológico es un método no invasivo útil para el diagnóstico de gastritis atrófica. Sin embargo, su utilidad como método de cribado está limitada por la exis-

tencia de casos de carcinoma gástrico que aparecen en estómagos sin atrofia mucosa.

SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF ATROPHIC GASTRITIS WITH A COMBINATION OF PEPSINOGEN I AND II, GASTRIN-17 AND ANTI-*HELICOBACTER PYLORI* ANTIBODIES

OBJECTIVE: Noninvasive diagnosis of atrophic gastritis would help to identify individuals at increased risk of gastric carcinoma. In the present study, we evaluated the utility of a serological panel combining pepsinogen I and II, gastrin-17, and anti-*Helicobacter pylori* antibodies (Gastropanel) as a screening method for atrophic gastritis.

PATIENTS AND METHODS: The serological panel was evaluated in 56 patients divided in two groups: group 1 consisted of 47 patients with uninvestigated dyspepsia and group 2 was composed of nine consecutive patients with gastric carcinoma. In all patients, we performed endoscopy with biopsies of the gastric antrum and body. Levels of pepsinogen I and II, gastrin-17, and anti-*H. pylori* antibodies were determined through a specific EIA test (Biohit plc, Helsinki, Finland) in fasting serum samples.

RESULTS: Atrophic gastritis was significantly more frequent in patients with gastric carcinoma than in those with dyspepsia (56 vs 6%; $p = 0.0015$). Agreement between the Gastropanel and gastric histology was good ($\kappa = 0.68$). The sensitivity and specificity of the Gastropanel in the diagnosis of atrophic gastritis was 87.5% and 100%, respectively. However, the Gastropanel would not have detected four of the nine cases of gastric carcinoma, since these tumors arose in stomachs with nonatrophic mucosa.

CONCLUSIONS: Gastropanel is a useful noninvasive method for the diagnosis of atrophic gastritis. However, its utility as a screening method is limited by cases of gastric carcinoma that arise in stomachs without atrophic mucosa.

Correspondencia: Dr. J. Valle Muñoz.
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud.
 Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. España.
 Correo electrónico: julioval@sescam.jccm.es

Recibido el 24-4-2007; aceptado para su publicación el 23-7-07.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* tienen un riesgo elevado de cáncer gástrico¹⁻³. El riesgo de desarrollar carcinoma gástrico es mayor en el subgrupo de pacientes infectados que tienen gastritis atrófica^{4,5}. De hecho, el riesgo relativo de carcinoma gástrico en individuos con atrofia mucosa grave del antro y el cuerpo gástricos está aumentado 30 veces⁶.

El diagnóstico de gastritis atrófica requiere la realización de una endoscopia con toma de biopsias del antro y el cuerpo, ya que la histología se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de gastritis atrófica^{7,8}. En los últimos años se ha investigado la posibilidad de diagnosticar la gastritis atrófica mediante la determinación de pepsinógeno y gastrina en suero⁹⁻¹². El pepsinógeno I se sintetiza únicamente en las células principales y en las células mucosas del cuerpo gástrico, mientras que el pepsinógeno II se sintetiza en las glándulas de todo el estómago y en las glándulas de Brunner del duodeno⁹. Por tanto, unos valores bajos de pepsinógeno I y una proporción de pepsinógeno I/II baja indicaría la presencia de atrofia moderada-grave del cuerpo gástrico⁹. La gastrina se sintetiza en las células G que se encuentran en el antro gástrico y en el duodeno. Más del 90% de la gastrina producida en el antro corresponde al péptido gastrina-17 («pequeña gastrina»)⁹. Por tanto, los valores séricos bajos de gastrina-17 indicarían la presencia de atrofia moderada o grave del antro gástrico⁹. Se ha propuesto un panel serológico (Gastropanel, Biohit, Helsinki, Finlandia) que combina los valores séricos de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y los anticuerpos anti-*H. pylori* para el diagnóstico de la atrofia gástrica⁹. En estudios realizados en grupos de pacientes dispépticos el Gastropanel tiene una sensibilidad del 64-89% y una especificidad del 79-95% para el diagnóstico de gastritis atrófica⁹⁻¹².

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de un panel serológico (Gastropanel[®]) como un método de cribado de gastritis atrófica en pacientes dispépticos en nuestro medio. Como la prevalencia de gastritis atrófica en los pacientes dispépticos es baja¹³, hemos incluido también en el estudio un grupo de pacientes consecutivos con cáncer gástrico, cuya prevalencia de gastritis atrófica es hipotéticamente mayor^{4,5}.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

La muestra total se compone de 56 pacientes procedentes de 2 grupos. El primer grupo lo formaban 47 pacientes con dispepsia no investigada (24 varones, 23 mujeres; edad media, 39 ± 15,4 años) estudiados en las consultas externas del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Salud (Toledo). Debido a la baja prevalencia de gastritis crónica atrófica en nuestros pacientes con dispepsia no investigada¹³, decidimos incluir en el estudio un segundo grupo de 10 pacientes consecutivos diagnosticados de carcinoma gástrico en nuestra unidad de endoscopias. Uno de los pacientes del grupo de carcinoma gástrico fue excluido por estar tomando inhibidores de la bomba de protones cuando se extrajo la muestra para el estudio serológico. Por tanto, el segundo grupo se componía de 9 pacientes con carcinoma gástrico (6 varones, 3 mujeres; edad media, 72,8 ± 12 años). El estudio fue aprobado por el comité de ética y ensayos clínicos de nuestro hospital y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Endoscopia y biopsias

En todos los pacientes de ambos grupos (dispepsia no investigada y carcinoma gástrico) se realizó una endoscopia digestiva alta. En 12 de los 47 pacientes con dispepsia (25,5%) se encontró una causa orgánica de la dispepsia. Las causas de dispepsia orgánica en esta serie fueron: úlcera péptica en 9 casos (4 úlceras gástricas, 4 úlceras duodenales y un paciente con ambas), esofagitis de reflujo en 4 casos (2 de ellos tenían también úlcera duodenal) y úlcera maligna en un caso (carcinoma gástrico precoz de tipo difuso).

En el grupo de carcinoma gástrico, 2 pacientes tenían un cáncer gástrico precoz y los otros 7 tenían una enfermedad avanzada. Se disponía de una muestra de resección quirúrgica en 6 pacientes, lo cual permitió realizar un estudio más extenso de la histología gástrica en esos casos. En 3 pacientes con carcinoma irresecable la histología se evaluó en las muestras de biopsia obtenidas durante la endoscopia diagnóstica.

En todos los pacientes de ambos grupos se obtuvieron 2 biopsias del antro (a 3 cm del píloro) y 2 biopsias del cuerpo (pared anterior y posterior del cuerpo medio), además de las biopsias tomadas de lesiones visualizadas durante la endoscopia. Se empleó una biopsia adicional del antro para el test de la ureasa (Pyloriset Urease[®], Orion diagnostics, Espoo, Finlandia). Las muestras para la histología se fijaron en formalina y se incluyeron en parafina. Se emplearon secciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina para evaluar la presencia de gastritis crónica y atrofia mucosa. La evaluación fue realizada por dos patólogos (R.R.M. y J.V.) siguiendo las indicaciones del sistema Sydney revisado⁷. La gastritis crónica se clasificó en atrófica y no atrófica. Debido al reducido número de casos con gastritis atrófica, no se intentó dividir la gastritis atrófica de acuerdo con su localización topográfica (antro, cuerpo, o ambas). La presencia de infección por *H. pylori* se evaluó en secciones de mucosa gástrica teñidas con Giemsa. Se consideró que había infección por *H. pylori* cuando eran positivos 2 de los 3 métodos diagnósticos empleados (test de la ureasa, histología y anticuerpos anti-*H. pylori*).

Estudio serológico

Se extrajo una muestra de sangre en ayunas de cada uno de los pacientes para la determinación de los valores de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos IgG anti-*H. pylori*. Las muestras se centrifugaron a 1.500 × g durante 10 min, y las muestras de suero se almacenaron a -70 °C hasta que fueron analizadas.

Los valores de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos anti-*H. pylori* se determinaron mediante tests EIA específicos (Biohit plc, Helsinki, Finlandia). La probabilidad de atrofia gástrica se determinó con el software Gastosoft for Excel (Biohit plc, Helsinki, Finlandia). El programa determina si el paciente tiene o no gastritis por *H. pylori* y si la gastritis es o no atrófica. El programa también detecta la gastritis atrófica tipo anemia perniciosa en individuos *H. pylori*-negativos⁹.

Estadística

La prevalencia de gastritis atrófica y no atrófica en pacientes dispépticos y en pacientes con carcinoma gástrico se comparó con el test exacto de Fisher. Los valores medios de pepsinógeno I y II y de gastrina-17 en los diferentes grupos de pacientes se compararon mediante el test de ANOVA. Para conseguir una distribución normal se emplearon transformaciones logarítmicas de los valores de pepsinógenos y gastrina-17. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El grado de concordancia entre el diagnóstico histológico y el diagnóstico proporcionado por el panel serológico se evaluó con el índice kappa. Se empleó el índice kappa ponderado, que tiene en cuenta la concordancia entre valores próximos de categorías histológicas ordenadas.

RESULTADOS

Treinta de los 47 pacientes con dispepsia (64%) y 6 de 9 pacientes con carcinoma gástrico (67%) tenían infección por *H. pylori*. En la tabla I se presenta la histología gástrica en pacientes dispépticos y en pacientes con carcinoma gástrico. La gastritis atrófica fue significativamente más frecuente en los pacientes con carcinoma gástrico que en los pacientes con dispepsia (el 56 frente al 6%; $p = 0,0015$).

TABLA I. Histología gástrica en pacientes con dispepsia no investigada y en pacientes con carcinoma gástrico

Pacientes	Dispepsia (n = 47)	Carcinoma gástrico (n = 9)	Total (n = 56)
Normal	17 (36%)	1 (11%)	18 (32%)
Gastritis crónica no atrófica	27 (58%)	3 (33%)	30 (54%)
Gastritis crónica atrófica	3 (6%)	5 (56%)*	8 (14%)

*p = 0,0015, comparado con pacientes dispépticos.

TABLA II. Correlación entre el diagnóstico histológico y el panel serológico en 56 pacientes

Histología	Panel serológico			Total
	N	S	A	
N	17	1	0	18
S	9	21	0	30
A	0	1	7	8
Total	26	23	7	56

N: normal; S: gastritis no atrófica; A: gastritis atrófica.

Los valores medios de pepsinógeno I en pacientes con una mucosa gástrica normal ($76,8 \pm 23 \mu\text{g/l}$), en pacientes con gastritis no atrófica ($120,2 \pm 47,3 \mu\text{g/l}$) y en pacientes con gastritis atrófica ($50,3 \pm 51,5 \mu\text{g/l}$) fueron significativamente diferentes (ANOVA: $p < 0,0001$). El análisis post hoc (Scheffe) mostró también diferencias significativas en los valores de pepsinógeno I de cada grupo histológico comparado con cada uno de los otros grupos. Los valores medios de gastrina-17 en los pacientes con una mucosa gástrica normal ($2,6 \pm 3,5 \text{ pmol/l}$), gastritis no atrófica ($6 \pm 6,3 \text{ pmol/l}$) y gastritis atrófica ($21,8 \pm 29,8 \text{ pmol/l}$) también fueron significativamente diferentes (ANOVA: $p = 0,002$). Sin embargo, en el análisis post hoc sólo fue significativa la diferencia en los valores de gastrina-17 de los pacientes con una mucosa gástrica normal y de los pacientes con gastritis atrófica ($p = 0,003$).

En la tabla II se presenta la concordancia entre el diagnóstico histológico y el diagnóstico del panel serológico. El grado de concordancia entre los dos métodos fue bueno (κ ponderado = 0,68). La sensibilidad del panel serológico para el diagnóstico de gastritis atrófica fue del 87,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 47,4-99,7), la especificidad del 100% (IC del 95%, 94-100), el valor predictivo positivo del 99,32% (IC del 95%, 56,1-100) y el valor predictivo negativo del 97,96% (IC del 95%, 87,8-99,9).

En la tabla III se presenta la concordancia en el diagnóstico histológico y serológico en los 9 pacientes con carcinoma gástrico. Seis pacientes tenían un carcinoma de tipo enteroide y 3 un carcinoma de tipo difuso¹⁴. El panel serológico evaluó como normal la mucosa de 3 pacientes con carcinoma gástrico (en las biopsias, 2 de ellos tenían una gastritis no atrófica y uno tenía una mucosa normal) y evaluó como gastritis no atrófica 2 casos más (en las biopsias uno tenía gastritis no atrófica y el otro tenía gastritis atrófica).

TABLA III. Diagnóstico anatomopatológico y evaluación con panel serológico de 9 pacientes con carcinoma gástrico

Paciente	Tipo de cáncer gástrico*	<i>H. pylori</i>	Histología gástrica	Panel serológico
1	Difuso	positivo	S	N
2	Enteroide	negativo	A	A
3	Enteroide	positivo	A	A
4	Enteroide	positivo	A	S
5	Difuso	positivo	A	A
6	Enteroide	negativo	A	A
7	Enteroide	negativo	N	N
8	Enteroide	positivo	S	N
9	Difuso	positivo	S	S

N: normal; S: gastritis no atrófica; A: gastritis atrófica.

*Clasificación de Lauren¹⁴.

DISCUSIÓN

La prevalencia de gastritis atrófica en nuestra serie de pacientes dispépticos fue del 6%, muy inferior a la prevalencia del 49-67% descrita en áreas donde la incidencia de carcinoma gástrico es alta, como Japón, China o Sudamérica¹⁵⁻¹⁷. Una razón que explica la menor frecuencia de gastritis atrófica en nuestra serie es que su prevalencia en el mundo occidental está disminuyendo¹⁸. Otra razón es que la prevalencia de gastritis atrófica aumenta con la edad^{19,20}, y la edad media de los pacientes de nuestra serie era muy baja ($39 \pm 15,4$ años).

Como era de esperar, los valores de pepsinógeno I y gastrina-17 fueron significativamente menores en los pacientes con una gastritis atrófica que en los pacientes con una mucosa normal. Por otro lado, los valores de pepsinógeno I y gastrina-17 fueron mayores en los pacientes con gastritis no atrófica que en los pacientes con una mucosa normal. Esta pequeña elevación de los valores séricos de pepsinógeno I y gastrina-17 se ha descrito en varios estudios previos^{10,21} y se ha atribuido a un efecto del infiltrado inflamatorio presente en la mucosa con gastritis por *H. pylori*.

La gastritis atrófica aumenta el riesgo de carcinoma gástrico^{4,6}, y la presencia de infección por *H. pylori* en pacientes con gastritis atrófica se considera una indicación de erradicación por la conferencia de consenso de Maastricht²². En este estudio, el panel serológico que combinaba los valores séricos de pepsinógeno I y II, gastrina-17 y anticuerpos anti-*H. pylori* coincidió exactamente con el diagnóstico histológico en el 80,4% de los casos. En este estudio, la sensibilidad y la especificidad del panel serológico para el diagnóstico de gastritis atrófica fueron, respectivamente, del 87,5 y el 100%, resultados muy similares a los de otros estudios publicados⁹⁻¹². Basándose en estos resultados, el panel serológico podría ser una herramienta útil en el cribado de gastritis atrófica en grupos grandes de pacientes. El diagnóstico serológico sería superior a la histología en dos aspectos: a) evitaría en muchos casos la necesidad de realizar endoscopia, ahorrando costes y evitando molestias a los pacientes, y b) proporcionaría una evaluación del estado de toda la mucosa, evitando así el error de muestreo inherente a la toma de biopsias.

Hay controversia respecto a la utilidad de la erradicación de *H. pylori* para prevenir la aparición de cáncer gástrico una

vez que el paciente ha desarrollado una gastritis atrófica²³⁻²⁵. Aun así, el diagnóstico serológico de gastritis atrófica tendría repercusiones prácticas. En primer lugar, haría recomendable la realización de una endoscopia alta para descartar enfermedades orgánicas graves que se asocian a gastritis atrófica, como la úlcera gástrica o el carcinoma gástrico. En segundo lugar, serviría para identificar un subgrupo significativo de pacientes con riesgo elevado de carcinoma gástrico. A pesar de ello, el panel serológico no debe considerarse un método de cribado del cáncer gástrico. En nuestro estudio el panel serológico no habría detectado 4 de los 9 casos de carcinoma gástrico, ya que se originaron sobre una mucosa no atrófica (3 casos) o incluso sobre una mucosa no inflamada (un caso). El pequeño número de casos de cáncer en nuestro estudio no permite extraer conclusiones sobre la frecuencia con la que el carcinoma gástrico aparece en una mucosa no atrófica. Sin embargo, algunos estudios recientes²⁶ demuestran que en los países occidentales hasta un 40% de los carcinomas gástricos aparecen en pacientes sin evidencia de infección por *H. pylori*, y un 23% en pacientes con una mucosa gástrica normal. Una pregunta importante respecto al uso de panel serológico en pacientes dispépticos es si presenta un valor añadido sobre los métodos diagnósticos no invasivos de *H. pylori*, como el test del aliento con urea-C13 o el test del antígeno fecal. En la estrategia *test and treat* se erradica la infección de todos los pacientes dispépticos que son *H. pylori*-positivos con uno de estos métodos^{27,28}. Es bien conocido el hecho de que el rendimiento de las pruebas diagnósticas de *H. pylori* disminuye en presencia de una atrofia gástrica²⁹. Por tanto, es muy probable que algunos casos *H. pylori*-negativos en los tests no invasivos fueran diagnosticados de gastritis atrófica por el panel serológico. De hecho, en este estudio hubo 2 casos negativos para *H. pylori* con todos los métodos usados (histología, ureasa y serología) que, sin embargo, presentaban carcinoma gástrico y gastritis atrófica en la histología y en el panel serológico (tabla III, casos 2 y 6). Por ello, creemos que hacen falta estudios con un mayor número de pacientes dispépticos para valorar el beneficio adicional que el panel serológico puede aportar sobre los métodos no invasivos de diagnóstico de infección por *H. pylori*, especialmente si se emplea la estrategia *test and treat*. En conclusión, el panel serológico es un método con una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico no invasivo de gastritis atrófica. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que el panel serológico no es un método de cribado del cáncer gástrico, ya que no es capaz de detectar los casos de carcinoma gástrico que se originan en un estómago no atrófico. Son necesarios estudios con un gran número de pacientes dispépticos para dilucidar si el panel serológico puede tener un valor añadido sobre los tests no invasivos de *H. pylori*, especialmente si se emplea la estrategia *test and treat*.

AGRADECIMIENTO

Este estudio ha sido financiado con la beca n.º 03015-00 de la Consejería de Sanidad, de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Genève: World Health Organisation;1994. p. 1-241.
2. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med. 2002;347:1175-86.
3. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut. 2001;49:347-53.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992;52:6735-40.
5. Rugge M, Genta RM. Staging Gastritis: an international proposal [letter]. Gastroenterology. 2005;129:1807-8.
6. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. Int J Cancer. 1985;15:35:173-7.
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley J et al. Classification and grading of gastritis: the up-dated Sydney System. International Workshop on the Histology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20:1161-81.
8. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol. 2005;36:228-33.
9. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. Clin Lab. 2002;48:505-15.
10. Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. 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.
11. Germana B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. Dig Liver Dis. 2005;37:501-8.
12. Hartleb M, Wandzel P, Waluga M, Matyszczyk B, Boldys H, Romanczyk T. Non-endoscopic diagnosis of multifocal atrophic gastritis; efficacy of serum gastrin-17, pepsinogens and *Helicobacter pylori* antibodies. Acta Gastroenterol Belg. 2004;67:320-6.
13. Pérez-Grueso MJ, Valle J, González de Frutos C, Artaza T, Rodríguez-Merlo R, Alcántara M, et al. Características clínico-patológicas de la dispepsia no investigada en España. Gastroenterol Hepatol. 2007;30:1-6.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histochemical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64:31-49.
15. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. Helicobacter. 2001;6:294-9.
16. Hu PJ, Li YY, Lin HL, Zhou SM, Du G, Chen MH, et al. Gastric atrophy and regional variation in upper gastrointestinal disease. Am J Gastroenterol. 1995;90:1102-6.
17. Recavarren-Arce S, Gilman RH, León-Barua R, Salazar G, McDonald J, Lozano R, et al. Chronic atrophic gastritis: early diagnosis in a population where *Helicobacter pylori* infection is frequent. Clin Infect Dis. 1997;25:1006-12.
18. Sipponen P, Helske T, Jarvinen P, Hyvarinen H, Seppala 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.
19. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamaki 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.
20. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. Cancer. 1983;52:1062-8.
21. Valle J, Pikkarainen P, Vuoristo M, Sipponen P, Kekki M, Siurala M. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. A study of duo-

- denal ulcer patients and their first-degree relatives. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26 Suppl 186:45-51.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current concepts in the management of *H. pylori* infection: the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:167-80.
 23. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al; 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.
 24. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2004;53:1244-9.
 25. Calvet X. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en la enfermedad no ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:40-6.
 26. Genta RM, Puztaszeri M. The gastric mucosa in gastric cancer patients in a low-incidence area. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1085-93.
 27. Costs and benefits of a test-and-treat strategy in *Helicobacter pylori*-infected subjects: a prospective intervention study in general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:319-25.
 28. Bowie PE, Cox RA, Davidson AR, Steel A. Young dyspeptic patients: with a test-and-treat policy, are the benefits of decreased symptom severity and oesophago-gastric-duodenoscopy workload sustained? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:541-5.
 29. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, et al. 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.