

The Value of Gastric Biomarkers in Detecting Precancerous Lesions in Patients with Dyspepsia

Seyed Mohammad Valizadeh Toosi¹,
Vahid Hoseini²,
Fatemeh KhajeNabi^{3,4},
Fatemeh Toghani Hulari^{3,4},
Iradj Maleki²

¹ Assistant Professor, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Immunology, Immunogenetic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ MSc in Immunology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 21, 2018 ; Accepted January 29, 2018)

Abstract

Background and purpose: Identifying precancerous lesions for early detection of gastric cancer is greatly important in high risk areas for stomach cancer. In this study, we evaluated stomach biomarkers as a non-invasive method for recognition of gastric precancerous lesions.

Materials and methods: In a cross-sectional study, patients with chronic dyspeptic symptoms who were candidate for endoscopy were selected from Sari gastroenterology clinic. After endoscopic and pathological evaluations, patients were divided into three groups: those with normal endoscopic findings and pathology, patients with chronic active gastritis, and those with intestinal metaplasia. Their serum samples were evaluated for PG1, PG2, PG1/PG2 ratio, Gastrin-G17, and *Helicobacter pylori* serology. Data analysis was done in SPSS V21.

Results: A total of 63 patients were investigated of whom 19 were found with normal endoscopic results and pathology, 25 had chronic active gastritis, and there were 19 with intestinal metaplasia. Serum levels of PG1 and PG2 in patients with chronic active gastritis and intestinal metaplasia were higher than normal patients ($p < 0.05$). These patients also had higher incidence of *Helicobacter pylori* infection compared with normal patients. (75% vs. 21%).

Conclusion: Measurement of PG1, PG2, and anti-*H. pylori* antibody in dyspeptic patients can be helpful in identifying gastric precancerous lesions.

Keywords: chronic gastritis, intestinal metaplasia, gastric biomarkers, *Helicobacter pylori*

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (170): 120-126 (Persian).

* Corresponding Author: Iradj Maleki- Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: iradj2001@yahoo.com)

ارزش بیومارکرهای معده ای در شناسایی ضایعات پیش سرطانی در بیماران دیس پپسی

سید محمد ولیزاده طوسی^۱وحید حسینی^۲فاطمه خواجه نبی^{۳،۴}فاطمه طغانی هولاری^{۳،۴}ایرج ملکی^۲

چکیده

سابقه و هدف: در مناطق با ریسک بالای کانسر معده، شناسایی ضایعات پیش سرطانی در شناخت زودرس آن اهمیت خاصی دارد. در این مطالعه ما به ارزیابی روش غیرتهاجمی بیومارکرهای معده ای برای شناخت ضایعات پیش سرطانی پرداخته ایم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی- مقطعی، بیماران با علائم دیس پپسی مزمن که به کلینیک گوارش مرکز دانشگاهی شهرستان ساری در سال ۹۶ مراجعه کردند، و کاندید اندوسکوپی معده بوده اند، وارد مطالعه شدند. بعد از ارزیابی‌های اندوسکوپی و پاتولوژی، بیماران در سه گروه افراد نرمال، بیماران با گاستریت مزمن فعال و متاپلازی روده‌ای تقسیم شدند. سپس نمونه سرمی آن‌ها از نظر بیومارکرهای PG1, PG2, PG1/PG2 Ratio, Gastrin-G17 و سرولوژی هلیکوباکتریلوری مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های حاصل توسط نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ آنالیز شد.

یافته‌ها: از ۶۳ بیمار وارد شده به مطالعه، تعداد ۱۹ نفر با یافته‌های اندوسکوپی و پاتولوژی نرمال، ۲۵ بیمار با گاستریت مزمن فعال و ۱۹ بیمار با متاپلازی روده‌ای بودند. سطح سرمی PG1 و PG2 در بیماران با گاستریت مزمن فعال و متاپلازی روده‌ای بالاتر از بیماران نرمال بود ($p < 0/05$) و شیوع بالاتری از عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران با گاستریت مزمن فعال و متاپلازی روده‌ای در مقایسه با بیماران نرمال دیده شد (۷۵ درصد در برابر ۲۱ درصد).

استنتاج: اندازه‌گیری بیومارکرهای PG1 و PG2 و آنتی بادی ضد هلیکوباکتریلوری در بیماران دیس پپسی می‌تواند در شناسایی ضایعات پیش سرطانی معده کمک‌کننده باشد.

واژه‌های کلیدی: گاستریت مزمن، متاپلازی روده ای، بیومارکرهای معده ای، هلیکوباکتریلوری

مقدمه

(Intestinal type gastric Adeno-carcinoma) (۲). بنابراین شناسایی HPI و ضایعات پره کانسرو و درمان مناسب آن می‌تواند باعث کاهش شیوع و هم‌چنین تشخیص زود هنگام کانسر معده شود. دیس‌پپسی یا

کانسر معده چهارمین کانسر شایع و سومین علت مرگ ناشی از کانسر می‌باشد (۱). عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری (HPI) و تغییرات بافتی ناشی از آن، زمینه‌ساز بروز آدنوکارسینومای معده از تیپ روده‌ای می‌باشد

E-mail: iradj2001@yahoo.com

مؤلف مسئول: ایرج ملکی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونئیک، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. کارشناسی ارشد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۴/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۱/۹

سرمی ضایعات پیش سرطانی سرطان معده (گاستریت مزمن فعال و متاپلازی روده‌ای) در بیماران با علائم سوءهاضمه درجهت شناسایی زودرس و احتمالاً پیشگیری از سرطان معده می‌باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه توصیفی - مقطعی، بیماران مبتلا به دیس پپسی مزمن کاندید اندوسکوپی، تحت اندوسکوپی فوقانی قرار گرفتند. بر اساس یافته‌های اندوسکوپی مخاط معده و بر اساس یافته‌های پاتولوژی، بیماران در سه گروه بیماران با پاتولوژی نرمال یا نزدیک به نرمال، بیماران با پاتولوژی گاستریت مزمن فعال (CAG) Chronic active gastritis و بیماران با متاپلازی روده‌ای Intestinal metaplasia (IM) تقسیم‌بندی شدند. تعداد ۲۰ بیمار با پاتولوژی نرمال و ۳۰ بیمار با CAG و ۳۰ بیمار با IM وارد مطالعه شدند. این بیماران نباید درمان ریشه کنی HP دریافت کرده باشند و سابقه مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون (Proton pump Inhibitors PPI) و یا مهارکننده‌های هیستامین (H2 Blockers) و آنتی‌بیوتیک در یک ماه گذشته نداشته باشند. هم‌چنین افراد ۱۸ تا ۸۰ ساله‌ای وارد مطالعه شدند که سابقه عمل جراحی معده و بدخیمی گوارشی و یا دیگر اورگان‌ها را نداشته باشند. این بیماران از میان بیماران سرپایی مراجعه‌کننده به کلینیک گوارش مرکز دانشگاهی شهرستان ساری وارد مطالعه شدند. مطالعه در طی سه ماه، از اول مهرماه تا آخر آذرماه ۱۳۹۶ انجام شد. کد اخلاق مطالعه، IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1397.1603 بود. برای کلیه بیماران، پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک سن، جنس، سابقه مصرف سیگار و الکل و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، طول مدت دیس پپسی و هم‌چنین یافته‌های اندوسکوپی شامل هیپرمی مخاطی، اروزیون و ندولاریتی و یا اولسر در بادی و یا انتروم و یافته‌های پاتولوژی شامل پاتولوژی نرمال و یا نزدیک به نرمال، گاستریت مزمن فعال و یا

سوءهاضمه عبارت است از احساس درد و ناراحتی در اپیگاستر. علل متعددی باعث آن می‌شود. یکی از علل غیر شایع ولی با مرگ‌ومیر بالا در زمان تشخیص، سرطان معده می‌باشد (۳). متاسفانه عمده بیماران در زمان تشخیص در مراحل پیشرفته بیماری هستند و علائم هشداردهنده حساسیت کافی در کشف زود هنگام آن را ندارد (۴). استفاده از روش‌های غیر تهاجمی برای شناسایی ضایعات پیش سرطانی سرطان معده می‌تواند به تشخیص زود هنگام آن و درمان مناسب کمک نماید. پپسینوژن از مخاط معده ترشح می‌شود که دو ایزوform پپسینوژن ۱ و ۲ (PG1, PG2) وجود دارد (۵). پپسینوژن ۱ فقط از مخاط فوندوس و بادی معده ترشح می‌شود، ولی پپسینوژن ۲ هم از معده و هم از دوازدهه ترشح می‌شود (۶). گاستریت مزمن و آتروفی در فوندوس و بادی معده منجر به کاهش سطح سرمی PG1 می‌شود (۵). کاهش سطح سرمی PG1 ممکن است بیانگر وجود تغییرات بافتی به صورت ضایعات پیش سرطانی معده باشد (۷). بنابراین به نظر می‌رسد مطالعات سطح سرمی PG1 و PG2 می‌تواند یک روش ارزشمند و مقرون به صرفه در شناسایی زود هنگام و کاهش مرگ و میر کانسر معده در افراد با ریسک بالا شود (۸). سطح سرمی گاسترین G-17، هم افزایش آن ($4/7 \text{ pmol/l}$) و هم کاهش آن ($0/5 \text{ pmol/l}$)، می‌تواند با افزایش ریسک کانسر معده در آینده همراه باشد که معمولاً در گاستریت مزمن و آتروفی در انتروم معده دیده می‌شود (۹).

اندوسکوپی و بیوپسی روش قابل قبول و استاندارد طلایی در کشف کانسر معده می‌باشد. PG1 و PG2 و گاسترین جی-۱۷ (Gastrin G-17) مترشح از مخاط معده می‌توانند ارزیابی خوبی از ظرفیت ترشحی بادی و انتروم معده در ترشح اسید و گاسترین به دست دهند (۱۰-۱۲). به هرحال کاربرد بالینی آن در ارزیابی بیماران از نظر تشخیص ضایعات پیش سرطانی به علت نتایج متغیر آن در مناطق مختلف جهان مورد شک تردید می‌باشد (۱۳-۱۵). هدف از این مطالعه، شناسایی و اندازه‌گیری بیومارکرهای

متاپلازی روده‌ای تکمیل شد و اهداف انجام مطالعه برای بیماران تشریح شد.

از تمام بیماران، ۱۰ سی سی خون ناشتا گرفته و سرم آن را جدا کرده و در یخچال در دمای -70°C درجه سانتی گراد نگهداری شد. بعد از جمع‌آوری کامل نمونه‌ها، به روش ELISA مارکرهای گاستروپانل شامل پپسینوژن ۱ و ۲ و گاسترین 17-G و سطح سرمی آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتریلوری توسط دو تکنیسین، همزمان بر روی نمونه‌ها انجام شد. کیت استفاده شده در این مطالعه مربوط به شرکت BIOHIT PIC, Helsinki, Finland می‌باشد. بعد از جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 21 آنالیز شدند. برای داده و اطلاعات اولیه از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار و برای مقایسه اطلاعات کمی بین گروه‌ها، از آزمون T- test استفاده گردید.

یافته ها

تعداد ۸۰ بیمار وارد این مطالعه شدند و اطلاعات دموگرافیک، یافته‌های اندوسکوپی و نتایج آزمایشات گاستروپانل جمع‌آوری شد. به علت نقص در نتایج اطلاعات دموگرافیک، یافته‌های اندوسکوپی و پاتولوژی و آزمایشات، تعداد ۱۷ بیمار از مطالعه خارج شدند و در مجموع تعداد ۶۳ بیمار وارد آنالیز نهایی شدند.

۱۹ بیمار (۳۰/۲ درصد) با یافته‌های اندوسکوپی و پاتولوژی نرمال یا نزدیک به نرمال، ۲۵ بیمار (۳۹/۷ درصد) با گاستریت مزمن فعال (CAG) و ۱۹ بیمار (۳۰/۱ درصد) با متاپلازی روده‌ای (IM) مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. ۳۶ بیمار (۵۷/۱ درصد) زن بودند و متوسط سن بیماران ۴۷/۸ سال (۲۴-۸۴ سال) بود. بیش از ۵۰ درصد از بیماران، شرح حال دیس پپسی طولانی‌تر از یک سال را داشته‌اند. بیش از ۵۰ درصد نمونه پاتولوژی از آنتروم معده، ۲۴ درصد از بادی معده و ۲۵ درصد هم از بادی و هم از آنتروم معده بود (جدول شماره ۱). شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری (HPI) در

بیماران گاستریت مزمن و متاپلازی روده‌ای به طور قابل توجه ای بیش تر از افراد نرمال بوده است (۷۵ درصد در مقابل ۲۱ درصد) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: یافته های اندوسکوپی بیماران

درصد	فراوانی	یافته اندوسکوپی
۲۷	۱۷	اروزیون آنتروم
۱۷/۵	۱۱	اروزیون بادی
۳۳/۳	۲۱	هپرامی معده
۱۱/۱	۷	زخم معده و دیودنوم ویا هر دو
۱۱/۱	۷	اندوسکوپی نرمال
۱۰۰	۶۳	مجموع بیماران

جدول شماره ۲: مقایسه بیومارکرهای معده ای در گروه نرمال و گاستریت مزمن

بیومارکرهای معده ای	بیماران نرمال (تعداد: ۱۹)	گاستریت مزمن فعال (تعداد: ۲۵)	سطح معنی داری
PG1	۷۵±۳۲	۹۲±۴۱	۰/۱
PG2	۸/۶±۳/۸	۲۲±۱۲/۸	۰/۰۰۱
گاسترین 17-G	۵/۶±۷/۴	۶/۳±۶	۰/۸
سیت PG1/PG2	۴/۶±۱/۹	۷/۱±۲/۷	۰/۱
آنتی بادی ضد HP	٪۲۱	٪۷۶	

سن بیماران در سه گروه بیماران نرمال و CAG و IM اختلاف آماری معنی داری نداشته است. در مقایسه بین افراد نرمال و بیماران با CAG، سطح سرمی PG2 در بیماران با CAG به طور معنی داری بالاتر از سطح آن در بیماران با پاتولوژی نرمال بوده است ($p=0/001$). آنتی‌بادی ضد HP با شیوع بالاتری در بیماران با CAG مثبت بود (۷۶ درصد در مقایسه با ۲۱ درصد)، ولی تفاوت معنی داری برای سطح سرمی PG1، PG1/PG2 Ratio و گاسترین 17-G بین این دو گروه یافت نشده است (جدول شماره ۲).

در مقایسه بین بیماران با پاتولوژی IM و بیماران نرمال، بیماران با IM سطح سرمی بالاتر PG1 و PG2 را دارا بودند ($p\text{-value}$ به ترتیب $0/001$ و $0/01$) و سطح مثبت آنتی‌بادی ضد HP در دو گروه، با اختلاف آماری معنی داری در IM بیش تر بود (۷۳/۷ درصد در مقابل ۲۱ درصد) ولی در مورد Ratio PG1/PG2 و سطح گاسترین 17-G ، تفاوت معنی داری با هم نداشته‌اند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: مقایسه بیومارکرهای معده ای در بیماران نرمال و

متاپلازی روده ای

بیومارکرهای معده ای	بیماران نرمال (تعداد: ۱۹)	متاپلازی روده ای	سطح معنی داری
PG1	۷۵±۳۲	۱۰۴±۵۳	۰/۰۰۱
PG2	۸/۶±۳/۸	۱۸/۶±۱۰	۰/۰۱
گاسترین G-17	۷/۴±۵/۶	۱۰/۵±۹/۴	۰/۱
نسبت PG1/PG2	۴/۶±۱/۹	۷/۴±۳/۸	۰/۲
آنتی بادی ضد HP	٪۲۱	٪۷۳/۷	

در مقایسه بین بیماران با پاتولوژی نرمال و مجموعه بیماران CAG+IM، سطح سرمی بالاتری از PG1 و PG2 در بیماران IM+CAG نسبت به بیماران نرمال مشاهده شد (به ترتیب $p=0/006$ و $p=0/002$). از نظر تیتراژ آنتی بادی ضد HP مثبت هم اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود داشته است (۲۱ درصد در برابر ۷۵ درصد) ولی در خصوص سطح سرمی گاسترین G-17 و PG1/PG2 Ratio این اختلاف معنی دار نبوده است (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: مقایسه یافته بیومارکرهای معده ای در بیماران نرمال و گاستریت مزمن + متاپلازی روده ای

بیومارکرهای معده ای	بیماران نرمال (تعداد: ۱۹)	متاپلازی روده ای و گاستریت مزمن فعال (تعداد: ۴۴)	سطح معنی داری
PG1	۷۵±۳۲	۹۷/۶±۴۶	۰/۰۰۶
PG2	۸/۶±۳/۸	۲۰±۱۱/۹	۰/۰۰۲
گاسترین G-17	۷/۴±۵/۶	۷/۸±۸/۱	۰/۴
نسبت PG1/PG2	۴/۶±۱/۹	۷/۲±۳/۲	۰/۱
آنتی بادی ضد HP	٪۲۱	٪۷۵	

بحث

در مطالعه حاضر، نشان داده شد که با بروز تغییرات پیش سرطانی (CAG and IM) در بیماران دیس پپسی و عفونت فعال HP، سطح سرمی PG1 و PG2 با P value معنی داری نسبت به بیماران دیس پپسی با پاتولوژی نرمال افزایش پیدا می کند و آنتی بادی ضد HP هم با شیوع بالاتری در این بیماران مثبت می باشد، ولی سطح گاسترین سرم و PG1/PG2 Ratio در دو گروه تفاوتی نداشته است (جدول شماره ۴).

در مطالعه ترابی زاده و همکاران، نشان داده شد که در بیماران با دیس پپسی مزمن و HPI، بیمارانی که ریشه کنی HP در آن ها انجام شد در مقایسه با بیمارانی

که ریشه کنی HP ناموفق بود، کاهش قابل توجه ای در سطح سرمی PG1 و PG2 مشاهده شد (۱۶). به نظر می رسد التهاب مزمن و آزاد شدن مدیاتورهای کمیکال منجر به افزایش ترشح PG1 و PG2 می شود که با درمان ریشه کنی HP و مهار پروسه التهابی به سطح نرمال بر می گردد. در مطالعه ما هم بیماران با گاستریت مزمن فعال، افزایش سطح سرمی PG1 و PG2 را در مقایسه با افراد نرمال داشته اند.

در مطالعه Song و همکاران در فنلاند نشان داده شد که سطح سرمی پایین PG1 با $HR=2.68$ (۱.۹۹- با CI ۹۵%) and (۳.۶۱ با افزایش ریسک کانسر معده همراه می باشد) (۱۷).

TUH و همکارانش در یک مطالعه بزرگ نشان دادند که کاهش PG1 و کاهش PG1/PG2 ratio با افزایش ریسک کانسر معده همراه است و هم چنین سطح پایین گاسترین G-17 ($G-17 < 0.5 \text{ pmol/l}$) و سطح بالای آن ($G-17 > 4.7 \text{ pmol/l}$) با افزایش ریسک کانسر معده همراه می باشد (۹).

در مطالعه نصرالله زاده و همکاران نشان داده شد که PG1 کم تر از ۵۶ میلی گرم در لیتر و PG1/PG2 ratio کم تر از ۵ و گاسترین G-17 کم تر از ۲/۸ و بیش تر از ۴۰ پیکومول در لیتر می تواند پیشگویی کننده وجود آتروفی در بادی معده باشد (۱۸).

Hee-Won Moon و همکاران نشان دادند که در بیماران با عفونت فعال HP (سرولوژی مثبت و یا آزمایش مثبت آنتی ژن مدفوعی)، افزایش سطح PG1 و کاهش نسبت PG1/PG2 دیده می شود و بیانگر این است که عفونت فعال HP باعث افزایش تحریک ترشحات مخاط معده می شود (۱۹).

در مطالعه ما هم بیماران با CAG و IM که عفونت فعال HP داشته اند، سطح بالای PG1 و PG2 را در مقایسه با افراد نرمال داشته اند و علت تفاوت نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات (که در بیماران با CAG و

Non cardia type gastric cancer باشد و به عنوان یک روش غیر تهاجمی مورد توجه قرار گیرد تا افراد High-risk جهت ارزیابی قطعی به وسیله اندوسکوپی شناسایی شوند. لازم به ذکر است با توجه به حجم نمونه پایین در این مطالعه، نیاز است مطالعات مشابهی با حجم نمونه بیش تر همراه با اندوسکوپی و انجام Gastric mapping برای تایید یا رد نتایج این مطالعه به عمل آید.

سپاسگزاری

با سپاس از همکاران محترم مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی مازندران و پرسنل خدوم پرستاری کلینیک طبوبی.

IM، کاهش سطح PG1 و PG2 را نشان می دهند، در حالی که در مطالعه ما بیماران با ACG و IM افزایش PG1 و PG2 را نسبت به افراد نرمال نشان می دهند)، به علت وجود عفونت فعال HP در این بیماران بوده است. تغییرات IM احتمالاً در مخاط معده این بیماران به صورت فوکال بوده است و معمولاً در اشکال منتشر IM است که منجر به کاهش فعالیت HP در مخاط معده و کاهش تحریکات ترشحاتی آن و به دنبال آن کاهش ترشح PG1 و PG2 می شود. نتایج مطالعه ما مبین آن است که اندازه گیری مجموع سطح سرمی آنتی بادی ضد HP و PG1 و PG2 می تواند به عنوان پیشگویی کننده بروز تغییرات بافتی پیش سرطانی معده، از نوع

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-386.
2. 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(24): 6735-6740.
3. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8): 1149-1155.
4. Shetty P, Muktar L, Devaraju S, Vittal R. Incidence of gastric carcinoma in patients presenting with dyspepsia in tertiary care hospital. *Saudi Surg J* 2014; 2(2): 52-55.
5. Lee JY, Kim N, Lee HS, Oh JC, Kwon YH, Choi YJ, et al. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J Cancer Prev* 2014; 19(1): 47-55.
6. Sano J, Miki K, Ichinose M, Kimura M, Kurokawa K, Aida T, et al. In situ localization of pepsinogens I and II mRNA in human gastric mucosa. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39(12): 765-771.
7. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9(4): 245-253.
8. Yeh JM, Hur C, Ward Z, Schrag D, Goldie SJ. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2016; 65(4): 563-574.
9. Tu, H., et al. A serological biopsy using five stomach-specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment: a multi-phase study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 704-715.
10. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Comparato G, 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. *Digestive liver Dis* 2005; 37(7): 501-508.
11. Miki, K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jap* 1987; 22(2): 133-141.
 12. Samloff IM, Varis K, Ihmaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology: a study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83(1): 204-209.
 13. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(1): 37-41.
 14. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H, Talley NJ, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(12):1448-1455.
 15. Wikström M. Assessment of stomach health by "chemical gastroscopy". *Eur Gastroenterol Rev* 2012: 1-6.
 16. Torabizadeh Z, Maleki I, Naghshvar F, Montazer F. Correlation of Changes in Serum Pepsinogen 1, Pepsinogen 2 with *Helicobacter pylori* Eradication. *Govaresh* 2015; 20(2): 97-105 (Persian).
 17. Song M, Camargo MC, Weinstein SJ, Murphy G, Freedman ND, Koshio J, et al. Serum pepsinogen 1 and anti *Helicobacter pylori* IgG antibodies as predictors of gastric cancer risk in Finnish males. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(4): 494-503.
 18. Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Shakeri R, Persson EC, Islami F, et al. Accuracy and cut-off values of pepsinogens I, II and gastrin 17 for diagnosis of gastric fundic atrophy: influence of gastritis. *PloS One* 2011; 6(10): e26957.
 19. Moon H-W, Lee SY, Hur M, Yun YM. Characteristics of *Helicobacter pylori*-seropositive subjects according to the stool antigen test findings: a prospective study. *KoreanJ Intern Med* 2018. 33(5): 893-901.