

Detección de lesiones preneoplásicas gástricas mediante niveles séricos de pepsinógeno en población chilena

José Ignacio Fernández F^{1a}, Xabier de Aretxabala U², Ricardo Santander D³, Samuel Sabah T³, Jorge Maira S³, Alex Navarro R³, Marcela Planzer D³, Fernando Gómez L³, Miguel Etchart⁴, Iván Gallegos⁴, Ximena Torrens⁵, Gerardo Fasce P^{1b}, Ivette Reydet^{6c}.

Detection of gastric preneoplastic lesions with serum levels of pepsinogen in Chilean subjects

Background: Gastric cancer has a direct relation with chronic atrophic gastritis (AG) and intestinal metaplasia (IM), considered as preneoplastic lesions. Determination of serum pepsinogen I levels (PGI) and pepsinogen I / pepsinogen II ratio (PGI/PGII) can detect this conditions; achieving 70-90% of gastric cancer detection in early stages. **Aim:** To determine the cut-off values for serum PGI and PGI/PGII in Chilean subjects, for the detection of gastric preneoplastic lesions, establishing their sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values. **Patients and Methods:** Prospective study of patients subjected to upper gastrointestinal endoscopy and determination of serum pepsinogen levels. The presence and severity of preneoplastic lesions were compared with serum levels of PGI and PGI/PGII. **Results:** A total of 56 men and 44 women were studied, with a mean age of 43 (14-77) years. There was a significant association ($p < 0.001$) of PGI and PGI/PGII with AG and IM. We obtained a cut-off value of 2.3 for PGI/PGII (sensitivity =70%, specificity =92%, PPV =60%, NPV =95%) and 36 ng/ml for PGI (sensitivity =62% specificity =64%, PPV =20%, NPV =91%), for detection of moderate to severe AG. No patient with normal mucosa had a PGI <20 ng/ml. The combined criteria of PGI/II ≤ 2.3 and/or PGI ≤ 20 ng/ml, obtained a sensitivity of 85%, specificity of 92%, PPV of 65%, and NPV of 97%. **Conclusions:** We confirmed a strict relation of PGI and PGI/PGII with the presence of preneoplastic gastric lesions in Chilean patients (Rev Méd Chile 2007; 135: 1519-25). **(Key words:** Gastritis, atrophic; Pepsinogens; Stomach neoplasms).

Recibido el 19 de octubre, 2006. Aceptado el 24 de julio, 2007.

Trabajo con financiamiento por: Importadora - Exportadora Tobu E.I.R.L. y Eiken Chemical Co., Ltd.: Donación de reactivos diagnósticos para pepsinógeno I y pepsinógeno II.

¹Universidad de Valparaíso-Campo Clínico Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

Departamentos de ²Cirugía, ³Gastroenterología, ⁴Anatomía Patológica, ⁵Laboratorio Clínico

y ⁶Banco de Sangre del Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile. Santiago de Chile.

^aBecado de Cirugía General; ^bBecado de Geriatría; ^cTecnólogo Médico.

Correspondencia a: José Ignacio Fernández Fernández. Brasilia 750, Dpt. 111. Las Condes. Santiago, Chile. Fono: 09-9197293. E mail: jignaciofdez@gmail.com

El cáncer gástrico constituye actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo¹. En nuestro país, la tasa de mortalidad por cáncer gástrico se ha mantenido en 20/100.000 habitantes durante los últimos 10 años. En el año 2000 se registraron 3.022 fallecimientos secundarios a cáncer gástrico (tasa de mortalidad global de 19,87 por 100.000 hab.), constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en Chile². La literatura nacional muestra cifras de detección de lesiones incipientes en no más del 10% fuera de protocolos de *screening*. A pesar de estos datos, han existido pocos intentos de implementar algún plan de pesquisa masiva en población chilena³⁻⁵.

Japón inició, en la década 1960-69, el mayor programa de pesquisa masiva de cáncer gástrico en el mundo, al cual se someten anualmente seis millones de personas. Esto ha permitido detectar hasta 70% de las lesiones neoplásicas en estado incipiente, logrando disminuir sus tasas de mortalidad por cáncer gástrico en las últimas décadas⁶⁻⁷. El método utilizado para este programa es la fotofluorografía gástrica con bario, realizándose una endoscopia digestiva alta y biopsia, en los pacientes con un resultado sospechoso. Este examen resulta costoso y operador-dependiente, por lo cual, en los últimos 15 años, se ha intentado incorporar en diferentes localidades de Japón, la medición de niveles séricos de pepsinógeno I y pepsinógeno II. El pepsinógeno I (PGI) es producido por las células principales corporales y fúndicas del estómago, estando sus niveles séricos en relación directa con el total de células principales presentes en la mucosa gástrica; por lo tanto disminuye con la presencia de gastritis crónica atrófica (GCA), el principal precursor del cáncer gástrico⁸⁻¹¹. El pepsinógeno II (PGII) es producido prácticamente por toda la mucosa gástrica, principalmente en la mucosa antral y en las glándulas de Brünner en el duodeno. En presencia de GCA, se produce una disminución progresiva de las células principales, (caída del PGI) y reemplazo por glándulas antrales (aumento inicial del PGII), produciéndose una caída de la relación PGI/PGII.

El objetivo de este trabajo es evaluar en población chilena, la sensibilidad y especificidad de los niveles séricos de PGI y la relación PGI/PGII para la detección de lesiones preneoplásicas gástricas (GCA, metaplasia intestinal (MI) y displasia).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se midieron los niveles séricos de PGI y PGII en población consultante al laboratorio de endoscopia del Departamento de Gastroenterología del Hospital FACH, y se realizó un análisis comparativo de los mismos con los hallazgos anatomopatológicos de las biopsias de mucosa gástrica correspondientes.

Población de estudio: Se incorporaron al estudio pacientes que ingresaron para realizarse una endoscopia digestiva alta electiva, excluyendo los pacientes que cumplieran con las siguientes condiciones: 1. Antecedentes de endoscopia digestiva alta alterada durante el último año. 2. Antecedentes de cirugía gástrica. 3. Utilización de inhibidores de la bomba de protones, inhibidores H₂ o protectores de la mucosa gástrica por un plazo de al menos una semana antes del examen. 4. Consumo de antiinflamatorios no esteroidales (AINES) en el último mes. 5. Antecedentes de intento de erradicación de *Helicobacter pylori*. 6. Presencia de algún proceso neoplásico conocido (gástrico o extragástrico).

Marcadores serológicos: A los pacientes seleccionados para realizarse su endoscopia digestiva alta, se les tomó muestras de sangre, y el suero obtenido se almacenó a -20° C, para luego ser procesadas en conjunto con un test cuantitativo de aglutinación por latex para la medición de PGI y PGII (LZ Test 'Eiken' Pepsinogen I & II®), en forma automatizada mediante un equipo procesador de muestras Hitachi 717.

Evaluación endoscópica: Se realizó endoscopia digestiva alta a todos los pacientes que ingresaron al estudio. Según las recomendaciones del sistema actualizado de clasificación de gastritis de Sydney¹², se obtuvieron un total de cinco muestras de rutina: dos antrales (curvatura mayor y menor), dos corporales (curvatura mayor y menor) y una en incisura angular. Todos los pacientes fueron evaluados con azul de metileno para la búsqueda de lesiones sospechosas. Las muestras se identificaron antes de su envío a estudio anatomopatológico como antro, cuerpo, incisura angular y en los casos correspondientes la ubicación de lesiones sospechosas.

Estudio anatomopatológico: Se utilizó la escala visual análoga propuesta por el sistema actualizado de clasificación de gastritis de Sydney¹² para graduar las variables morfológicas establecidas por este sistema. Aquellas muestras que presentaron evidencias de gastritis crónica activa, sin presencia de *Helicobacter pylori*, fueron analizadas con tinción especial de Giemsa para su búsqueda dirigida.

Análisis de resultados: Se determinó la correlación entre las concentraciones de PGI y PGII/PGII, y las variables morfológicas de gastritis en sus diferentes grados con test de ANOVA y Fisher, según cada agrupación de variables. Se determinó el punto de corte óptimo de las concentraciones séricas de PGI y relación PGI/PGII, para la detección de GCA moderada y severa, mediante curvas de ROC. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, mediante una tabla de dos por dos, con valores de corte obtenidos.

Aspectos éticos: El diseño del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile. Para todos los procedimientos realizados en los pacientes incluidos en el estudio, se respetaron las normas éticas dictadas por la declaración de Helsinki actualizada. A

todos los pacientes se les explicó en detalle y se les entregó un consentimiento informado, el cual firmaron al acceder ingresar al estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes, 56 hombres y 44 mujeres, con un promedio de edad de 43 (14-77) años. La relación entre PGI y PGI/II con GCA, fue inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Se calculó mediante curva de ROC el valor de corte para PGI y para la relación PGI/PGII con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de GCA moderada y severa; obteniéndose un valor de 36 ng/ml para el PGI y 2,3 para la relación PGI/PGII (Figura 1). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de estos puntos de corte se muestran en la Tabla 1.

En relación al PGI, 100% de especificidad se obtuvo con $PGI \leq 20$ ng/ml (todos los pacientes bajo este valor presentaban atrofia moderada o severa), 100% de sensibilidad con $PGI \leq 66$ ng/ml (ningún paciente sobre este valor presentó atrofia moderada o severa). Se observó una relación directamente proporcional y estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre PGII e infiltración mononuclear (indicador de inflamación crónica)

Figura 1. Curvas de ROC para detección de GCA moderada y severa con niveles séricos de PGI (izquierda) y relación PGI/II (derecha)

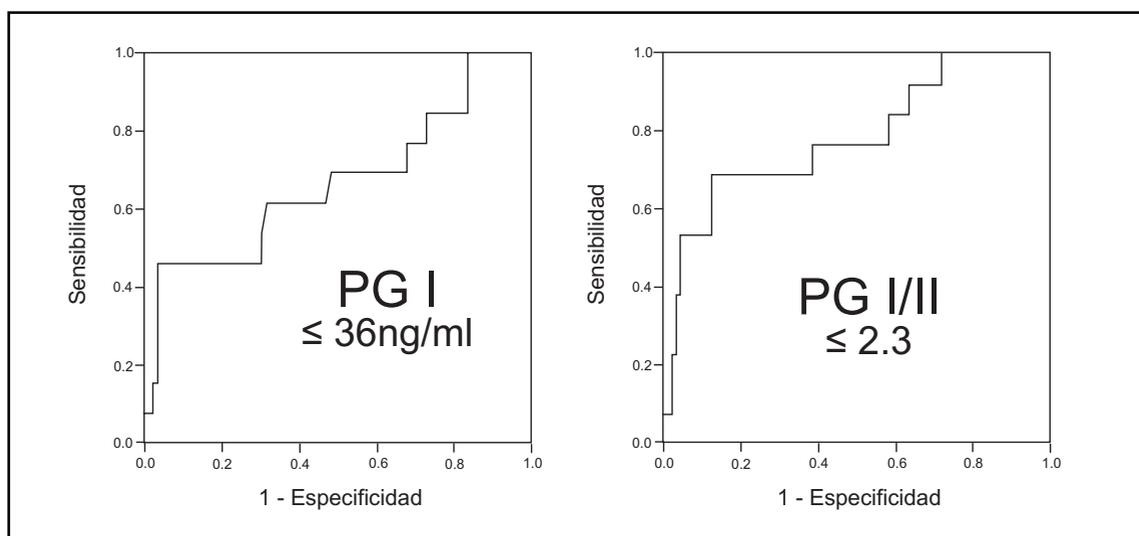


Tabla 1. Comportamiento del examen de pepsinógeno, utilizando los puntos de corte obtenidos

	PGI ≤ 36ng/ml	PGI/II ≤ 2,3
Sensibilidad	62%	70%
Especificidad	64%	92%
Valor Predictivo Positivo	20%	60%
Valor Predictivo Negativo	91%	95%

Tabla 2. Comportamiento del examen de pepsinógeno, utilizando el algoritmo de criterios combinados (PGI/II ≤ 2.3 y/o PGI≤20ng/ml)

	Algoritmo de Criterios Combinados
Sensibilidad	85%
Especificidad	96%
Valor Predictivo Positivo	65%
Valor Predictivo Negativo	97%

Tabla 3. Hallazgos histopatológicos según resultado de examen de pepsinógeno con criterios combinados

	Test Positivo	Test Negativo	p
<i>Metaplasia Intestinal</i>	48%	28%	NS
Moderada y Severa	29%	7%	0,01
<i>Helicobacter Pylori</i>	91%	74%	0,02
<i>Displasia*</i>	0,9%	0%	NS

* Paciente con displasia leve: PGI = 2,6ng/ml y relación PGI/PGII = 0,3.

en antro e incisura angular, en pacientes sin atrofia gástrica. Este fenómeno determina descenso de la relación de PGI/PGII en ausencia de atrofia gástrica, generando falsos positivos y disminuyendo la especificidad de este parámetro. Se observó que ante grados de atrofia muy severa, en la cual el PGI y el PGII se encuentran muy bajos, puede haber un descenso proporcionalmente mayor del PGII, llevando a valores más altos de la

relación PGI/PGII, generando falsos negativos y disminuyendo la sensibilidad de este parámetro. Debido a este último hallazgo, se evaluó un algoritmo de criterios combinados para considerar un test como positivo para GCA moderada o severa, logrando aumentar la sensibilidad, sin disminuir la especificidad (Tabla 2): PGI/II ≤2,3 y/o un PGI ≤20 ng/ml.

En la población estudiada, 20% presentó valores de PGI y PGI/PGII que cumplieran con los criterios descritos. La presencia de metaplasia intestinal moderada o severa y *Helicobacter pylori*, fue significativamente mayor en el grupo con un examen positivo según el algoritmo propuesto. En este último grupo se identificó un caso de displasia leve, cuyos valores de PGI y PGI/PGII resultaron extremadamente bajos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La medición de niveles séricos de pepsinógeno, es un método no invasivo que logra predecir el estado de la mucosa gástrica en la mayoría de los pacientes, cumpliéndose el objetivo principal de nuestra investigación, al establecer en una muestra de la población chilena los valores de corte de PGI y PGI/PGII para la determinación de GCA.

Diferentes trabajos han demostrado la utilidad de la medición de PGI y la relación PGI/PGII para el diagnóstico de GCA, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico¹³⁻³⁵; resultando en estudios comparativos japoneses igual o superior a la fotofluorografía gástrica con bario^{12,13}, y con un porcentaje de detección de cáncer gástrico incipiente de hasta 90%¹⁴. Este examen tienen la ventaja de ser rápido de realizar y de bajo costo, siendo denominado por algunos autores como la "biopsia serológica" gástrica. Utilizando la combinación de criterios propuesta, se obtiene un examen que resulta altamente sensible y específico para la detección de GCA moderada y severa, que constituye el principal precursor del cáncer gástrico³⁶. El grupo de pacientes con un examen positivo presenta metaplasia intestinal moderada y severa en un tercio de los casos, elemento claramente establecido en la línea de carcinogénesis gástrica.

Los puntos de corte obtenidos para PGI y relación PGI/PGII, son similares a los valores de la

categoría “strong - positive” establecida por Miki et al.¹⁴. Esta categoría ha resultado como la de más alto riesgo para desarrollar cáncer gástrico, en numerosos estudios poblacionales. En un estudio realizado en la localidad de Hisayama³⁷, se realizó medición de pepsinógeno a 2.446 pacientes asintomáticos mayores de 40 años, que fueron seguidos por un período de 14 años. Se categorizaron los resultados en test negativo, test positivo y test altamente positivo (“strong - positive”). Los pacientes con un test positivo, presentaron una incidencia 3,7 veces mayor de cáncer gástrico; y aquellos con un test altamente positivo, hasta 5,8 veces mayor. Pensamos que el comportamiento de la población chilena con valores de pepsinógeno en ese rango, debiera ser el mismo que en población japonesa. En base a nuestros resultados y los obtenidos en la literatura internacional, nos

parece que la medición de pepsinógeno puede ser una buena alternativa para un programa de pesquisa masiva del cáncer gástrico en nuestro país, considerando que es rápido, sencillo de realizar e interpretar, definiendo un grupo poblacional de alto riesgo. Esto permitiría reducir el número de pacientes que debieran ser sometidos a endoscopia y estudio histológico (aproximadamente a 20%), haciendo más factible un programa de pesquisa masiva.

A pesar de que nuestros resultados concuerdan con la literatura científica internacional, en cuanto a la identificación de lesiones preneoplásicas, para evaluar su efectividad en la detección de cáncer gástrico es necesario un programa piloto de pesquisa masiva en población no preseleccionada e idealmente cautiva, previo a asegurar su validez en nuestro país.

REFERENCIAS

1. SERRA I, BÁEZ S, SERRA J, CALVO A, DECINTI E. Evolución epidemiológica reciente del cáncer gástrico en Chile y el mundo. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 54-63.
2. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Anuario de estadísticas vitales año 2000.
3. CALVO A, PRUYAS M, NILSEN E, VERDUGO P. Pesquisa poblacional de cáncer gástrico en pacientes sintomáticos digestivos, período 1996-2000. *Rev Méd Chile* 2001; 129:7.
4. HOFFEMBERG P, BAHAMONDES G, LÓPEZ H, COZZI V, RUFIN F, DÁVILA M ET AL. Pesquisa endoscópica de lesiones gástricas en voluntarios aparentemente sanos. *Rev Méd Chile* 1978; 106: 586-90.
5. LLORENS P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 339-43.
6. OHTA H, NOGUCHI Y, TAKAGI K, NISHI M, KAJITANI T, KATO Y. Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer* 1987; 60: 1099-106.
7. KAMPSCHOER GHM, FUJII A, MASUDA Y. Gastric cancer detected by mass survey. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 813-7.
8. WEBB PM, HENGELS KJ, MOLLER H, NEWELL DG, PALLI D, ELDER JB, ET AL. The epidemiology of low serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates. EUROGAST Study Group. *Gastroenterology*. 1994; 107: 1335-44.
9. KITAHARA F, SHIMAZAKI R, SATO T, KOJIMA Y, MOROZUMI A, FUJINO MA. Severe atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998; 1: 118-24.
10. PETERSON WL. Review article: Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16 (Suppl 1): 40-6.
11. OHATA H, KITAUCHI S, YOSHIMURA N, MUGITANI K, IWANE M, NAKAMURA H, ET AL. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2004; 109: 138-43.
12. DIXON MF, GENTA RM, YARDLEY JH, CORREA P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1161-81.
13. NISHIZAWA M, SHIGA T, HAYASHI G. Significance of serum pepsinogen measurements in screening for gastric cancer in relation to photo-fluorography. In: Miki K, editor. *Annual report 1998 of the Research Committee of Studies on Study of Gastric Cancer Screening System Using Serum Pepsinogen Test (in Japanese)*. Tokyo: The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine; 1999, p. 14-6.

14. YOSHIHARAUMI K, HARUMA K, KIYOHIRA K, HATTORI N, TANAKA S, ET AL. The usefulness of gastric mass screening using serum pepsinogen levels compared with photofluorography. *Hiroshima J Med Sci* 1997; 46: 81-6.
15. 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.
16. MIKI K, ICHINOSE M, ISHIKAWA KB, YAHAGI N, MATSUSHIMA M, KAKEI N ET AL. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res*. 1993; 84: 1086-90.
17. VARIS K, SIPPONEN P, LAXEN F, SAMLOFF IM, HUTTUNEN JK, TAYLOR PR ET AL. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 950-6.
18. KITAHARA F, KOBAYASHI K, SATO T, KOJIMA Y, ARAKI T, FUJINO MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*. 1999; 44: 693-7.
19. AOKI K, MISUMI J, KIMURA T, ZHAO W, XIE T. Evaluation of cutoff levels for screening of gastric cancer using serum pepsinogens and distributions of levels of serum pepsinogen I, II and of PG I/PG II ratios in a gastric cancer case-control study. *J Epidemiol*. 1997; 7: 143-51.
20. KODOI A, YOSHIHARA M, SUMII K, HARUMA K, KAJIYAMA G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol*. 1995; 30: 452-60.
21. KONISHI N, MATSUMOTO K, HIASA Y, KITAHORI Y, HAYASHI I, MATSUDA H. Tissue and serum pepsinogen I and II in gastric cancer identified using immunohistochemistry and rapid ELISA. *J Clin Pathol*. 1995; 48: 364-7.
22. HALLISSEY MT, DUNN JA, FIELDING JW. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29: 1129-34.
23. MATSUKURA N, ONDA M, TOKUNAGA A, FUJITA I, OKUDA T, MIZUTANI T ET AL. Significance of serum markers pepsinogen I and II for chronic atrophic gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 1993; 17(Suppl 1): 146-50.
24. YOSHIHARA M, SUMII K, HARUMA K, KIYOHIRA K, HATTORI N, KITADAI Y ET AL. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 1090-6.
25. VARIS K, SIPPONEN P, LAXEN F, SAMLOFF IM, HUTTUNEN JK, TAYLOR PR ET AL. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 950-6.
26. SIPPONEN P, RANTA P, HELSKE T, KAARIAINEN I, MAKI T, LINNALA A ET AL. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 785-91.
27. OKSANEN A, SIPPONEN P, MIETTINEN A, SARNA S, RAUTELIN H. Evaluation of blood tests to predict normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 791-5.
28. YAMAJI Y, MITSUSHIMA T, IKUMA H, OKAMOTO M, YOSHIDA H, KAWABE T ET AL. Inverse background of Helicobacter pylori antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut*. 2001; 49: 335-40.
29. 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.
30. KAI CHUN WU, HONG TAO LI, TAI DONG QIAO, CAI NING LI, WAN SHENG JI, FENG QI ET AL. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen. *Chin J Dig Dis*. 2004; 5: 22-7.
31. CORREA P, PIAZUELO MB, CAMARGO MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer*. 2004; 7: 9-16.
32. 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.
33. KUIPERS EJ. In through the out door: serology for atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 877-9.
34. 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.

35. WATABE H, MITSUSHIMA T, YAMAJI Y, OKAMOTO M, WADA R, KOKUBO T ET AL. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005; 54: 764-8.
36. GRAM DY, SHIOTANI A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut*. 2005; 54: 735-8.
37. OISHI Y, KIYOHARA Y, KUBO M, TANAKA K, TANIZAKI Y, Ninomiya T et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol*. 2006; 163: 629-37.