

Evaluación de la concentración sérica de pepsinógeno como método de tamizaje para gastritis atrófica y cáncer gástrico

Ricardo Oliveros, Rosario Albis, Jorge Ceballos, Jorge Ospina, Jairo Villamizar, John Escobar, Mario Rey, Andrés Muñoz, Pedro Argüello, Diana Citelly, Grupo de Patología

Resumen

El cáncer gástrico en Colombia es un problema de salud pública por su alta incidencia y su diagnóstico tardío, con un porcentaje de cáncer temprano menor de 5%. Por estas razones, es imprescindible constituir un programa de tamizaje para cáncer gástrico que sea sensible, costo-efectivo y tolerable por los pacientes. El pepsinógeno I y el II han ido sustituyendo en el Japón al método de tamizaje con fluoroscopia ya que, como ha sido demostrado por varios autores, tiene una tasa de detección de cáncer gástrico de 0,168% comparado con el 0,066% de la fluoroscopia. Con esto en mente, decidimos evaluar el uso del pepsinógeno I para detectar gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico. Para esto se tomaron dos poblaciones: 66 pacientes con cáncer gástrico y 110 tomados de la población general; a todos se les tomó muestra para pepsinógeno I y anticuerpos para *Helicobacter pylori* (IgG e IgA), con endoscopia y biopsia posterior. Se construyó una curva ROC para definir el mejor punto de corte para el pepsinógeno I, encontrándose que el mejor punto era un valor < 150ng/ml con una sensibilidad de 84,3% y una especificidad de 71,3%. Podemos entonces concluir que el uso de pepsinógeno I es un buen método para detectar gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico, y que se debería asociar la determinación del pepsinógeno II en nuestra población por la alta prevalencia de infección por *H. pylori* que en nuestro estudio fue de 97%.

Palabras claves: tamizaje, pepsinógeno, gastritis atrófica, cáncer gástrico.

Summary

Gastric cancer has become a health problem in Colombia, because of its very high incidence and late diagnosis. Only 5% of all gastric cancers reported are diagnosed at an early stage. For these reasons a sensitive, adequately cost-effectiveness and with compliance screening program is required. In Japan the I and II pepsinogen tests have proved to be more effective than the fluoroscopic method for the detection of gastric cancer, the rate of detection being of 0.168% vs the 0.066% obtained fluoroscopically. Based on this evidence, we decided to evaluate the use of the pepsinogen tests in two groups as follows: 66 gastric cancer patients and 110 members of the general population. From all of them we obtained blood samples for testing PEP I and *H. pylori* antibodies, followed by endoscopy and biopsies. We defined the best cut-off point for PEP I using a ROC curve and found that < 150ng/ml was the best cut-off point with sensitivity of 84.3% and specificity of 71.3%. Thus we concluded that PEP I is a good method for detecting chronic atrophic gastritis and gastric cancer, but also due to the high *H. pylori* infection prevalence (97%) found the PEP II test must be performed in our population.

Key words: Screening, pepsinogen, atrophic gastritis, gastric cancer.

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:73-77.

Introducción

El cáncer gástrico constituye, en diferentes países, la principal causa de muerte y alcanza a ser el segundo cáncer más letal en el mundo (1). En nuestro país, por estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología (2) constituye el cáncer más frecuente en

los hombres; es responsable por muchas muertes, ya que la mayoría de las veces se identifica en un estadio tardío de la enfermedad, cuando las posibilidades de supervivencia después de cirugía no son muy altas; pero, cuando el tumor se detecta por accidente en un paciente asintomático o en un programa de tamizaje, la supervivencia después de cirugía es excelente (3-5).

Actualmente, el pronóstico de supervivencia a cinco años para el cáncer gástrico es muy malo, es tan sólo de 12% (1-5). Cuando se logra detectar en un estado temprano, la tasa de supervivencia a cinco años es mayor de 90% (3-8).

Ricardo Oliveros, MD. Rosario Albis, MD. Jorge Ceballos, MD. Jorge Ospina, MD. Jairo Villamizar, MD. John Escobar, MD. Mario Rey, MD. Andrés Muñoz, MD. Pedro Argüello, MD., Grupo de Gastroenterología. Diana Citelly, MD. Grupo de Inmunología. Grupo de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: Rosario Albis, MD., Instituto Nacional de Cancerología, Apartado Aéreo 91480 Bogotá, D. C., Colombia.

En Japón, más de 50% de los cánceres gástricos detectados son tempranos (5,6), pero en el Occidente, esta cifra es alrededor de 5% (7,8). Buscando razones para la diferencia, se ha encontrado que en el occidente las endoscopias se realizan para explicar los síntomas del paciente sin reconocer que las lesiones tempranas son asintomáticas.

En 1960, se inicia en Japón un programa de tamizaje masivo, en un intento para disminuir la mortalidad realizando una detección y un tratamiento tempranos. El objetivo era examinar 30% de la población mayor de 40 años, cada año, con fluoroscopia. Con esta campaña, la proporción de cáncer gástrico diagnosticado en estados tempranos aumentó de 15% a 60%, pero se ha notado que tiene precisión limitada y no es costo-efectiva (6-10).

Por este motivo, a finales de los 80 comenzó en el Japón la búsqueda de métodos más fáciles, menos invasivos, más rápidos y, además, menos costosos (10-17). Se desarrolló el estudio del método "stomach dry dock", el cual evalúa los niveles de pepsinógeno I y II, ya que estos reflejan el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica (18-24). A medida que la gastritis atrófica se hace más severa, la función glandular se pierde: El pepsinógeno es el precursor de la pepsina y existe en dos formas, el I y el II; ambos se producen en las células principales y mucosas del cuello glandular del fondo gástrico, y el tipo II se produce en las glándulas pilóricas del antro (20-22). A medida que progresa la gastritis, la inflamación leve lleva a aumento del I y el II; cuando la atrofia se incrementa, las células principales son reemplazadas por glándulas pilóricas, lo que hace que el II se mantenga igual y el I disminuya, y la relación I:II se reduce. Esto muestra que las concentraciones séricas de pepsinógeno reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica (22). La mayoría de los cánceres gástricos surgen en la mucosa gástrica afectada por gastritis crónica atrófica, lo que refleja el proceso carcinogénico expuesto por Pelayo Correa (11). Se puede entonces decir que la gastritis atrófica aumenta el riesgo de cáncer gástrico y el pepsinógeno I es un buen indicador serológico de gastritis atrófica; por lo tanto el tamizaje con pepsinógeno permite detectar los sujetos con gastritis atrófica extensa, los cuales tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico (22-26).

Aparecieron múltiples estudios en Japón liderados por Miki (9, 27-29) quien demostró que este nuevo método es mejor para tamizaje de cáncer gástrico que la fluoroscopia, con una tasa de detección de 0,168% comparada con la de 0,066% de la fluoroscopia convencional. Este método de tamizaje se basa en el hecho de que la mayoría de los cánceres gástricos se desarrollan en una mucosa afectada por gastritis atrófica extensa y severa, y que los niveles

séricos de pepsinógeno son un marcador muy sensible de gastritis atrófica (30-33).

En este estudio, investigamos si este método es aplicable a nuestra población, en la cual el comportamiento epidemiológico del cáncer gástrico es similar al que se presenta en el Japón. El principal objetivo es ver si los niveles séricos de pepsinógeno son un marcador de gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico en nuestra población.

Materiales y métodos

Se tomaron dos grupos de pacientes; un grupo de 66 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico por patología y un grupo control de 110 pacientes tomados al azar en una zona diferente al Instituto Nacional de Cancerología. Todos firmaron la hoja de consentimiento, previa motivación por una trabajadora social. Se cumplieron todos los requisitos de la Declaración de Helsinki. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre en ayunas y se conservó el suero a -20°C para realizar el estudio de pepsinógeno I con una prueba inmunoenzimométrica de The Orion Diagnostica Gastroset PGI. Además, se determinaron los anticuerpos IgG e IgA para *Helicobacter pylori*, ya que su presencia aumenta los niveles de pepsinógeno, por lo cual estos niveles se han usado como marcadores de respuesta a la erradicación del mismo. Se les interrogó sobre el uso de bloqueadores H2 y tabaquismo ya que estos dos factores alteran los niveles de pepsinógeno; además se tomaron datos demográficos y clínicos. Ese mismo día, sin conocer el resultado del examen, se realizó una endoscopia con endoscopios Olympus y Pentax en la forma convencional, con toma de biopsias así:

1. Curva menor del antro (2 biopsias)
2. Incisura (2 biopsias)
3. Curva menor del cuerpo (2 biopsias)
4. Curva mayor del cuerpo (2 biopsias)
5. De la lesión tumoral o de cualquier otra lesión que llame la atención del endoscopista (cambios de coloración, úlceras, cicatrices, pliegues anormales, lesiones polipoides, etc.).
6. Las biopsias se marcaban con el lugar de donde eran tomadas y se recolectaban en formol; luego se realizaba el proceso normal con tinciones de hematoxilina-eosina.

Después de una extensa revisión bibliográfica, se definió la presencia de gastritis atrófica sólo si se asociaba a metaplasia intestinal (11,34).

Para la evaluación, se clasificó por grupos etarios, ya que el envejecimiento lleva a cambios morfológicos y funcionales normales en la mucosa gástrica.

El objetivo era definir la sensibilidad y la especificidad y VPP y VPN del pepsinógeno I en la detección de gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico.

El análisis estadístico se realizó por medio de un

paquete estadístico de Epi Info 6; y se analizaron las variaciones del pepsinógeno con respecto a la edad, al sexo, y se construyeron tablas de 2x2. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Resultados

Los niveles de pepsinógeno I no mostraron variación con la edad, con una $p = 0,046$. Si se hubiera determinado el II y la relación I:II, hubiéramos encontrado probablemente aumento del II y disminución de la relación I:II, en relación con el aumento de la edad, que es lo que expresa el envejecimiento normal de la mucosa. El pepsinógeno no varió según el género.

Para definir la variación del pepsinógeno en los diferentes grupos se aplicó una prueba de Kruskal-Wallis comparando las medianas y los rangos de cada grupo, la cual demostró que el comportamiento del pepsinógeno entre los diversos grupos era diferente, lo que permitía continuar con la evaluación de la prueba (Tabla 1).

Tabla 1. Identificación del comportamiento del pepsinógeno de acuerdo con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

Patología-endoscopia-biopsia	Número pacientes	Pepsinógeno (rango promedio)
Gastritis superficial	45	126,90
Gastritis folicular	16	95,56
Gastritis atrófica	46	70,71
Cáncer	66	76,68
Displasia	3	7,67
Total	176	

Se evaluó el valor del pepsinógeno en relación con cáncer gástrico avanzado, con cáncer temprano y displasia, y su relación con el diagnóstico de gastritis atrófica; se demostró que el valor de PEP I no variaba ni con la edad ni con el sexo; pero como se observa en la Tabla 1, los grupos eran completamente diferentes en cuanto a su comportamiento con respecto a los niveles de pepsinógeno I.

Se construyó una curva ROC, en la cual el eje longitudinal mostraba la sensibilidad y, el eje horizontal, la tasa de falsos positivos; el punto más cercano a la esquina superior izquierda mostraba el punto de corte más adecuado para nuestros pacientes. Se utilizaron concentraciones séricas de pepsinógeno I desde 50 hasta 150 ng/ml, para definir el punto de corte más adecuado. Con PEP I < 30 ng/ml, la sensibilidad y la especificidad fueron de 91,3% y 60,5%, respectivamente; con un PEP I < 90 , la sensibilidad fue de 88,9% y la especificidad de 62,3%; y con un PEP I < 150 ng/ml la sensibilidad fue de 82,3% y la especificidad de 74,5%. Por lo cual, el punto de corte más adecuado para tamizaje de cáncer gástrico fue una concentración de PEP I < 150 ng/ml (Figura 1). Este punto de corte, más alto que el reportado, lo atribuimos a la alta tasa de infección por *H. pylori* en este

grupo de pacientes, que fue de 97%, lo cual refleja la realidad de nuestro país. Como se sabe, la infección por *H. pylori* eleva los valores de pepsinógeno.

De los 66 pacientes con cáncer gástrico se hubieran detectado, con PEP I y con un punto de corte < 150 ng/ml, 55 pacientes con cáncer, que es 84,84%. La edad promedio de este grupo fue de 56 años, 46% mujeres y 54% hombres. De los tumores, 58 casos fueron avanzados y 8 tempranos; se detectaron un carcinoma *in situ* y dos displasias de alto grado.

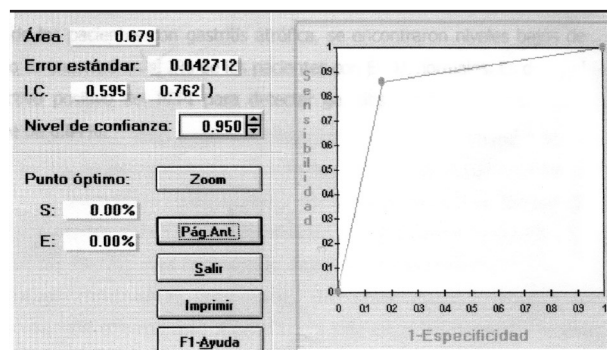


Figura 1. Curva ROC con punto de corte en 150 ng/ml. Con este punto de corte, un intervalo de confianza corto (0,595-0,762) y con un nivel de confianza del 95%, la capacidad diagnóstica de la prueba es de 0,679.

De acuerdo con la localización del tumor, de los once tumores no detectados los resultados fueron: 5 tumores avanzados localizados en el antro, con gastritis superficial no atrófica de las biopsias corporales; si hubiéramos realizado la determinación de pepsinógeno II usando la relación I:II con un corte > 3 , muy probablemente se hubieran detectado. Los otros 6 eran tumores mal diferenciados uno temprano IIc - III, infiltrante hasta la submucosa y los otros eran avanzados que tenían niveles de PEP I mayores de 180 ng/ml, asociados a gastritis folicular con gran población de *H. pylori*. Llamativamente los pocos tumores tempranos detectados por serología, al igual que las displasias de alto grado, eran lesiones menores de 10mm, y se detectaron en el grupo control sin referencia de síntomas, un temprano y dos displasias.

En 78% de los pacientes con gastritis atrófica, se encontraron niveles bajos de PEP I y sólo se encontró en 2% de los pacientes con EVDA normales. Es decir, el valor predictivo positivo del PEP I para detectar gastritis atrófica con metaplasia intestinal fue de 0,84%.

Discusión

En Japón, desde hace más de 25 años, el tamizaje para cáncer gástrico es una conducta establecida con el uso de la fluoroscopia y, actualmente, más de seis millones de personas son evaluadas anualmente. El problema de esta campaña fue su introducción como

un servicio a la comunidad, sin ninguna evaluación formal que probara la eficacia de la intervención y su impacto sobre la supervivencia, lo cual llevó a la introducción de sesgos de medición (7-11). Por todo lo anterior, sólo se han proporcionado mediciones indirectas del impacto de estos programas; además, la interpretación de evaluaciones no aleatorias ha hecho que exista cierta resistencia en la aplicación del tamizaje masivo para cáncer gástrico, en cualquier otra parte donde aparezca con alta incidencia (30,31). La incidencia actual de cánceres detectados por fluoroscopia, en los sitios de trabajo en Japón es de 0,03% (11).

Para mejorar la eficiencia del tamizaje para cáncer gástrico, éste debería enfocarse en pacientes con alto riesgo. Como se sabe, existe suficiente evidencia que indica que el riesgo de cáncer gástrico aumenta en poblaciones con alta prevalencia de gastritis crónica atrófica. Por otro lado, se sabe que el pepsinógeno es un método preciso para determinar el estado funcional de la mucosa. Con esto en mente, varios grupos se encuentran trabajando en el uso del pepsinógeno como un marcador de gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico. Es así como el grupo de Mikki (11, 22-30), en Japón, muestra una tasa de detección de 0,168% contra una de 0,66% de la fluoroscopia convencional; y otros grupos como el de Helsinki (33-35), y varios europeos muestran una sensibilidad que oscila entre 82%-88% y una especificidad de 71-77% para la detección de casos de cáncer gástrico temprano. Nuestro trabajo inicial, en el que usamos solo pepsinógeno I, muestra una sensibilidad de 84% con una especificidad de 71,3%; estos valores serían mejores si hubiéramos determinado pepsinógeno II y realizado la proporción con un corte de <3 , y, así, utilizar un punto de corte de PEPI más bajo para mejorar la especificidad de la prueba.

En nuestro estudio, para determinar el punto de corte se realizó una curva ROC utilizando como estándar de oro la endoscopia con la biopsia y su estudio histopatológico. Esto da mayor valor a los resultados de sensibilidad y especificidad, que son similares a los publicados por Kitahara (32), y, como él lo expresa, más reales que los estudios que utilizan como comparación el resultado de la fluoroscopia. Al usar sólo PEPI en la construcción de la curva ROC, la sensibilidad es alta pero la especificidad es baja; para mejorar esto tendríamos que haber determinado los niveles de PEPII y la relación de PEP I:II, para disminuir el punto de corte del PEPI a los publicados, que utilizan valores menores de 70 ng/ml y relación de PEPI:II <3 .

En nuestro estudio, fuimos capaces de detectar todos los cánceres gástricos asociados con gastritis atrófica severa asociados a metaplasia intestinal; no se detectaron 11 casos, en los cuales el diagnóstico de

las biopsias de sitios diferentes de la lesión no mostraron gastritis atrófica ni metaplasia intestinal.

Se puede decir que el tamaño de la muestra de nuestro estudio fue muy pequeño para sacar conclusiones definitivas, pero, usando sólo pepsinógeno I con un punto de corte de 150 ng/ml, se pueden detectar las gastritis atróficas severas con metaplasia intestinal y los casos de cáncer asociados a este tipo de alteraciones en la mucosa. Para mejorar la especificidad de nuestro estudio sería necesario determinar pepsinógeno II y realizar la relación para disminuir el punto de corte del PEP I

Sin embargo, el paso siguiente sería aplicar la prueba en forma masiva a una población sana, con seguimiento posterior, para definir el real impacto de este tipo de tamizaje serológico en una población de alta incidencia de cáncer gástrico y prevalencia de gastritis crónica atrófica e infección por *H. pylori*.

Creemos que el tamizaje para cáncer gástrico, utilizando pepsinógeno con un adecuado punto de corte, puede ser efectivo y, además, es mejor que la fluoroscopia, ya que:

1. El procedimiento es fácil y no le produce molestias al paciente.
2. No hay exposición a radiación, por lo cual no hay efectos secundarios.
3. Es más barato, menos de la mitad del estudio fluoroscópico.
4. Es más rápido.
5. Es fácilmente aplicado en forma masiva a grandes poblaciones.

Consideramos que ésta es la primera etapa del desarrollo de un programa de tamizaje, en una población de alta prevalencia de gastritis crónica atrófica y, por ende, de alta incidencia de cáncer gástrico. No se deben ahorrar esfuerzos para mejorar el problema actual alrededor de esta patología en nuestro país y es por esto que debemos mejorar el tamaño muestral y determinar los niveles de pepsinógeno II para obtener mejores resultados.

Referencias

1. Parkin DM. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cáncer* 1986; 54:594-606.
2. Hansson LE, Bergstrom R, Sparen P, et al. The decline in the incidence of stomach cancer in Sweden 1960-1984: a birth cohort phenomenon. *Int J Cáncer* 1991; 47:499-503.
3. Howson CB, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidem Rev* 1986; 8:1-27.
4. Chamberlain J, Day NE, Haka M, et al. UICC workshop of the project of evaluation of screening programmes for gastrointestinal cancer. *Int J Cáncer* 1986; 37:329-334.
5. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, et al. Report on a workshop of the UICC projects on evaluation of screening for cancer. *Int J Cáncer* 1990; 46:761-769.
6. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990; 65:1255-1260.
7. Oshima A, Hirata N, Ubukata T, et al. Evaluation of a mass screening program for stomach cancer with a case-control study design. *Int J Cáncer* 1986; 38:829-833.

8. **Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I, et al.** The evaluation of screening for gastric cancer in Miyagi prefecture, Japan: a population based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 60:45-48.
9. **MIKI K, Ichinose M, Ishikawa K, et al.** Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:1086-1090.
10. **Fukao A, Hisamichi N, Ohsato N, et al.** Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer causes and control* 1992; 4: 17.
11. **Correa P.** Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Research* 1992; 52:6735-6740.
12. **Fukuda H, Saito D, Hayashi S, et al.** Hp infection, serum pepsinogen level and gastric cancer: a case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86(1): 64-71 (INTERNET).
13. **Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, et al.** Circulating Anti- Helicobacter Immunoglobulin A Antibodies and low serum Pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142-149.
14. **Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al.** Relationship of *H. Pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-766.
15. **Parsonnet J, Axon ATR.** "Principles of screening and Surveillance" *Am J Gastroenterol* 1996; 91:33-40.
16. **Axon AT, Dixon MF, Parsonnet J, et al.** Report of a Working Party on the surveillance of premalignant lesions. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 41-48.
17. **Oderda G, Vaira D, Holton J, et al.** Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: Assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I, and gastrin levels. *Lancet* 1989; 1: 690-692.
18. **Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al.** Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.
19. **Samloff IM.** Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1971; 61: 185-188.
20. **Samloff IM, Liebman WM.** Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1973; 65: 36-42.
21. **Samloff IM, Stemmerman GN, Heilbrun LK, et al.** Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as risks factors for duodenal ulcers and gastric ulcer. *Gastroenterology* 1986; 90: 570-576.
22. **Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al.** Relationships among serum pepsinogen I serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-209.
23. **Plebani M, Basso D, Cassaro M, et al.** *Helicobacter pylori* Serology in patients with chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(5): 954-958.
24. **Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, et al.** *Helicobacter pylori*: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103.
25. **Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, et al.** Circulating Anti- Helicobacter Immunoglobulin A Antibodies and low serum Pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144(2): 142-9.
26. **Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al.** Relationship of *H. Pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-766.
27. **Miki K, Ichinose A, Shimizu S, et al.** Pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22:133-137.
28. **Miki K, Ichinose K, Ishikawa N, et al.** The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn J Cancer Res* 1989;80:114-120.
29. **Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al.** Mass screening of stomach neoplasm using pepsinogen analysis. *Jpn J Cancer Res* 1993;102: 220-224.
30. **Oksanen A, Sipponen P, Karttunen R, et al.** Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. *Gut* 2000;46:460-463.
31. **Furuta T, Kaneko E, Baba S, et al.** Percentage changes in serum pepsinogens are useful as indices of eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 84-88.
32. **Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, et al.** Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44:693-697.
33. **Yoshihisa U, Naotaka T, Kazou H, et al.** Efficacy of serum pepsinogens in the prediction of endoscopic features of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:119-124.
34. **Genta RM, Rugge M.** Preneoplastic states of the gastric mucosa- a practical approach for the perplexed clinician. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (Suppl 1): 43-50.