

Pepsinógenos séricos para detectar cáncer gástrico en Costa Rica

► Rafaela Sierra^{1*}, Fernando Mena^{2**}, Vanessa Ramírez^{3*}, Ericka Méndez^{4*}, Maritza Salazar^{5**}, Clas Une^{6*}, Tetsuro Kajiwara^{7***}

1. M. Sc. Biología-Epidemiología de Cáncer.
2. Dr. Médico Patólogo.
3. M. Sc. Bióloga-Genetista.
4. M. Sc. Estadística.
5. Dra. Médica-Radióloga.
6. Dr. Inmunólogo Ph D.
7. Dr. Médico-Cirujano.

* Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

** Centro de Detección Temprana de Cáncer Gástrico. Hospital Max Peralta. Costa Rica.

*** Universidad de Mujeres Médicas de Tokio, Japón.

Resumen

Las concentraciones de pepsinógenos (PG) I y II en suero, reflejan el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica. En este estudio se determinaron los puntos de corte óptimos de los niveles séricos de PGI, PGII y de la razón PGI/PGII, para identificar a las personas con alto riesgo de cáncer gástrico en una población de alto riesgo en Costa Rica. La población en estudio estaba formada por 338 personas sin cáncer gástrico y por 20 pacientes con cáncer gástrico. Los niveles de PGI y el valor de PGI/PGII fueron significativamente más bajos en las personas con cáncer gástrico que en los controles. Los puntos de corte óptimos para la detección de cáncer gástrico fueron de $PGI \leq 60 \mu\text{g/L}$ junto con el valor de la razón $PGI/PGII \leq 2,5$. Usando estos puntos de corte la sensibilidad y especificidad fueron de 90 y 64%. Las concentraciones bajas de PGI y valores bajos de PGI/PGII indican alto riesgo de presentar un cáncer gástrico. El tamizaje por medio de pepsinógenos es simple y relativamente barato, sin embargo el beneficio real de esta prueba debe determinarse en el impacto sobre las tasas de mortalidad por cáncer gástrico.

Palabras clave: detección de cáncer gástrico * pepsinógenos séricos * niveles óptimos de corte.

Summary

SERUM PEPSINOGEN IN SCREENING FOR GASTRIC CANCER IN COSTA RICA

Serum pepsinogen (PG) concentrations reflect the morphological and functional status of the gastric mucosa. This study was carried out in order to determine the appropriate cut off point of serum pepsinogen PGI, PGII and the ratio PGI/PGII, for identifying gastric cancer in a high risk population in Costa Rica. The study population was comprised of 338 subjects without gastric cancer and 20 gastric cancer patients. Serum pepsinogen concentrations were assayed. The pepsinogen I level and the ratio PGI/PGII were significantly lower in patients with gastric cancer than in control subjects. The best cut off point was a combination of pepsinogen I concentrations

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

less than 60 µg/L and a ratio of pepsinogen I to pepsinogen II less than 2.5 in screening for gastric cancer. Using this cut off point, sensitivity of pepsinogen screening for gastric cancer was 90% and specificity was 64%. Low serum pepsinogen I concentrations and a low pepsinogen I/II ratio are predictive of gastric cancer in this population. Pepsinogen screening is simple and inexpensive. However, the real benefits of this test need to be defined by determining the impact on gastric cancer mortality rates.

Key words: gastric cancer screening * serum pepsinogen * cut off point.

Introducción

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo a pesar de que las tasas de incidencia y mortalidad están disminuyendo levemente (1-3). En Japón las tasas de mortalidad han disminuido considerablemente debido a los programas masivos de detección temprana del cáncer gástrico por medio de fotofluorografía (4-6). Sin embargo, este método se ha cuestionado por sus limitaciones en la precisión, el alto costo y la exposición a la radiación (7) (8). Por otra parte, el examen gastroscópico junto con el histopatológico es la prueba de oro para determinar el estatus de la mucosa gástrica. Este examen es seguro, preciso y frecuentemente indispensable. Sin embargo es un examen caro e invasor.

La mucosa gástrica transmite información específica a la corriente sanguínea que permite detectar algunas patologías por medio de una prueba serológica (9). Las concentraciones séricas de pepsinógenos I y II (PGI, PGII) reflejan el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica (10-12). Muchos cánceres gástricos se desarrollan en una mucosa afectada por gastritis crónica atrófica severa y extendida y los niveles séricos de pepsinógenos proveen una medida precisa de la extensión de la gastritis atrófica. Valores bajos de los niveles séricos de PGI y de la razón PGI/PGII significan alto riesgo de gastritis crónica atrófica y cáncer gástrico (11-15). La prueba de pepsinógenos séricos como método de detección de cáncer gástrico ha creado expectativas por ser simple y menos cara que la fotofluorografía y porque podría reducir considerablemente la cantidad de pacientes enviados a endoscopia.

Costa Rica es uno de los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico (2) (3) esas tasas difieren significativamente en las distintas áreas del país (16) (17). Entre el año 1996 y el 2000 se llevó a cabo en el país un "Programa piloto de detección temprana de cáncer gástrico" por medio de fotofluorografía, en una población de alto riesgo. Un estudio preliminar indica que el costo económico de ese programa de detección es muy alto lo que impide extenderlo a toda la población de riesgo en Costa Rica. El presente estudio evalúa diferentes puntos de corte de los niveles séricos

de PGI, PGII y de los valores de PGI/PGII y determina el más adecuado para detectar cáncer gástrico en una población de alto riesgo en Costa Rica.

Materiales y Métodos

El Hospital Max Peralta, de Costa Rica, cubre una de las poblaciones con mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico de Costa Rica (16) (17). En este Hospital se creó, en 1996, un Centro de Detección Temprana de Cáncer Gástrico con apoyo clínico, técnico y financiero de la Agencia de Cooperación Internacional de Japón (JICA). En ese Centro se lleva a cabo la detección de cáncer gástrico utilizando el método japonés de fotofluorografía. Entre los años 1999 y 2000 se tomaron muestras de sangre, en ayunas, a 1.346 personas que habían nacido después de 1919 y antes de 1947 que acudían al Centro de Detección Temprana de Cáncer Gástrico para realizarse el examen por fotofluorografía o la endoscopia y que firmaban un consentimiento informado. Para el presente estudio se incluyeron aquellas personas que no presentaban sospecha de cáncer gástrico según el examen por fotofluorografía (n = 338) y aquellos que presentaban cáncer gástrico según el diagnóstico histopatológico (n = 20). Se excluyeron del estudio aquellas personas que habían tenido una gastrectomía previa y aquellas que presentaban otras patologías gástricas.

DIAGNÓSTICO

El examen por fotofluorografía fue realizado con equipos de Rayos X de tecnología avanzada, interpretada por especialistas japoneses y costarricenses. El diagnóstico histopatológico fue realizado, independientemente, por un anatómo-patólogo costarricense y otro japonés. Se utilizó la clasificación japonesa para el diagnóstico radiológico e histopatológico (18).

PEPSINÓGENOS SÉRICOS

La sangre obtenida fue procesada y los sueros separados por centrifugación se almacenaron a -70 °C. Los

niveles séricos de PGI y PGII fueron medidos usando los Riabead Kits (Dainabot Co. Ltd., Tokyo, Japan). Las pruebas de pepsinógenos se realizaron en el Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica, sin conocer los diagnósticos radiológicos, endoscópicos o histopatológicos.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN Y ESTADÍSTICAS

Se calcularon y compararon los promedios de las concentraciones séricas de PGI, PGII y de los valores de la razón PGI/PGII de las personas sin sospecha de cáncer gástrico por fotofluorografía y de las personas con diagnóstico histopatológico de cáncer gástrico. Se realizaron curvas de análisis ROC (Receiving Operating Characteristics Curves) con los niveles de PGI y los valores de la razón PGI/PGII. Teniendo en cuenta estos resultados se calculó y comparó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos tomando diferentes puntos de corte de los niveles de PGI (≤ 40 $\mu\text{g/L}$; ≤ 50 $\mu\text{g/L}$; ≤ 60 $\mu\text{g/L}$; ≤ 70 $\mu\text{g/L}$) y diferentes valores de la razón PGI/PGII (≤ 2 , $\leq 2,5$, ≤ 3 , $\leq 3,5$) así como de la combinación de éstos. Algunos de estos puntos de corte también se seleccionaron teniendo en cuenta estudios realizados en otras poblaciones (8) (19) (20). Se determinaron como puntos de corte óptimos los más apropiados para detectar cáncer gástrico favoreciendo la sensibilidad.

Se utilizó la prueba *t-student* para analizar las diferencias de los niveles promedio de los pepsinógenos por sexo. Además, se analizó la correlación entre los niveles de PGI, PGII y el valor de PGI/PGII con la edad. Una probabilidad de $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

La edad de las personas con cáncer gástrico (65 años, DE = 7) fue significativamente mayor que la de las personas sin cáncer (60 años, DE = 6), $p = 0,008$. La asociación entre los pepsinógenos y la edad sólo es ligeramente significativa para el PGII ($r^2 = 0,12$, valor $p = 0,02$). No se encontraron diferencias en los niveles promedio por sexo; debe tenerse en cuenta que en la muestra de estudio sólo hay dos mujeres con cáncer gástrico. En el grupo de personas sin cáncer gástrico existe una correlación significativa entre los niveles de PGI y PGII ($p < 0,001$, $r^2 = 0,6$), no se encontró correlación de esos pepsinógenos en el grupo de pacientes con cáncer gástrico.

Las personas no sospechosas de cáncer gástrico presentan niveles séricos de PGI y valores de PGI/PGII significativamente mayores a los pacientes con cáncer gástrico ($p = 0,002$ y $p = 0,0001$) respectivamente. No se encontraron diferencias en los niveles de PGII entre los dos grupos (Tabla I).

Tabla I. Niveles séricos promedio de PGI, PGII y valores de PGI/PGII en sujetos con y sin cáncer gástrico.

Condición	n	Promedio (CI 95%)		
		PGI $\mu\text{g/L}$	PGII $\mu\text{g/L}$	PGI/PGII
No sospechoso de cáncer gástrico	338	50,6 (47,1-54,2)	19,1 (17,9-20,3)	2,9 (2,8-3,1)
Con cáncer gástrico	20	27,5 (18,6-36,4)	21,5 (14,7-28,2)	1,5 (1,0-2,0)
Valor p		0,002	0,4	0,0001

El análisis ROC indicó que el área bajo la curva para PGI como prueba diagnóstica es de 0,725 y para la razón PGI/PGII es de 0,78. Con el fin de favorecer la sensibilidad y tener una especificidad adecuada, se determinaron como puntos de corte óptimos para nuestra población: los niveles PGI ≤ 60 $\mu\text{g/L}$ junto con el valor de la razón PGI/PGII $\leq 2,5$. Estos resultados muestran un Índice Youden = 54. Aplicando esos valores se obtuvo la mayor sensibilidad 90% (CI 95%: 77-100) y el mayor valor predictivo positivo 13% (CI 95%: 7-18) (Tabla II) (Fig. 1).

Discusión y Conclusiones

Existen diferencias altamente significativas en los niveles séricos de PGI y en el valor PGI/PGII entre el grupo de personas sin sospecha de cáncer gástrico y el grupo de pacientes con cáncer gástrico de la población estudiada. Varios factores entran en juego para definir los puntos de corte óptimos que dependen desde la etiología de la enfermedad hasta la disponibilidad de recursos para dar seguimiento a las personas detectadas. En el presente estudio se favoreció la sensibilidad sacrificando la especificidad, con el fin de detectar al mayor número de personas con cáncer gástrico. Con ese criterio, los mejores puntos de corte para detectar cáncer gástrico fueron los niveles de PGI ≤ 60 $\mu\text{g/L}$ junto con valores de la razón PGI/PGII $\leq 2,5$.

Tabla II. Indicadores de la prueba de pepsinógeno, utilizando como puntos de corte PGI ≤ 60 $\mu\text{g/L}$ y valores de PGI/PGII $\leq 2,5$, para detectar cáncer gástrico

Indicador	%	CI 95%
Sensibilidad	90	77-100
Especificidad	64	58-69
Valor predictivo positivo	13	7-18
Valor predictivo negativo	99	98-100

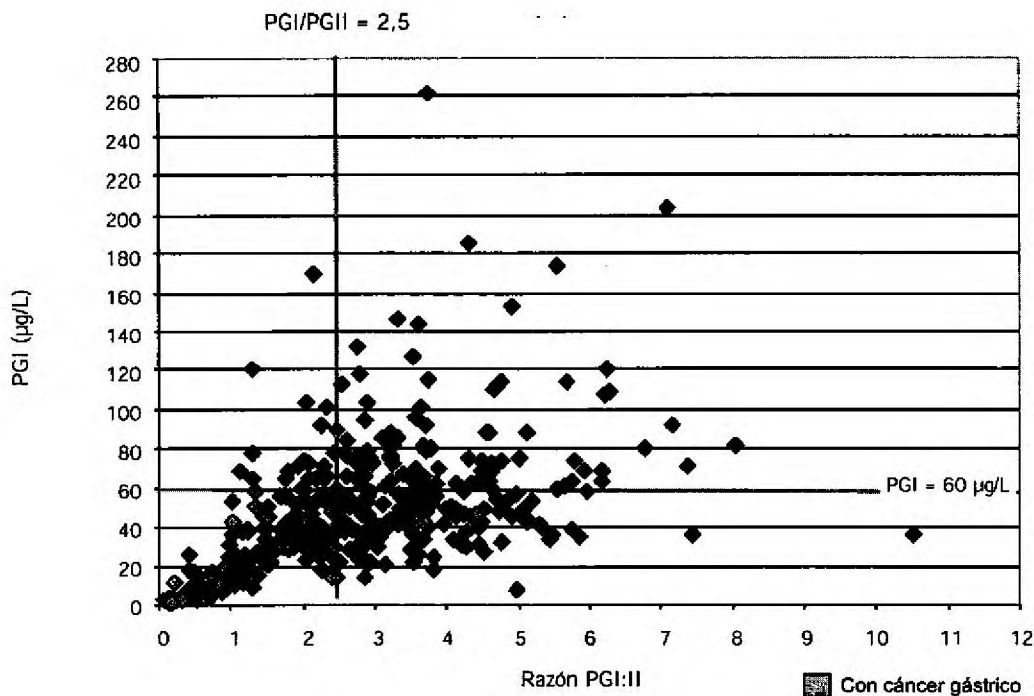


Figura 1. Distribución del Pepsinógeno I y la razón de Pepsinógenos (I/II).

Aplicando esos puntos de corte se obtuvo una sensibilidad de 90% y un valor predictivo positivo de 13%. Con esta prueba se esperaría que alrededor del 36% de las personas tamizadas serían referidas a una prueba diagnóstica: endoscopia-biopsia y existe el 95% de confianza de que entre el 7 y 18% de los referidos presentaría un cáncer gástrico. Por otra parte, del 98 al 100% de las personas con niveles serológicos de PGI superiores a 60 µg/L y valores de PGI/PGII superiores a 2,5 tendrían una confianza del 95% de no presentar cáncer gástrico. Los puntos de corte óptimos para detectar cáncer gástrico en poblaciones japonesas que participaban en programas de detección fueron de PGI menor de 70 µg/L y una razón de PGI/PGII menor de 3. Para esos puntos de corte la sensibilidad y especificidad fueron de 84,6% y 73,5%, respectivamente (20). La sensibilidad y especificidad en la población estudiada fue de 90% y 64%, respectivamente. Varios factores podrían estar involucrados en la baja especificidad encontrada en este estudio. En primer lugar, la población está formada por adultos mayores (60 años, DE = 6) de una población de alto riesgo de cáncer gástrico. Teniendo en cuenta que la estrategia de la prueba de PGs se basa en detectar la presencia, severidad y extensión de la gastritis crónica atrófica y que esta condición está directamente ligada al envejecimiento, po-

dría esperarse que el número de falsos positivos se incrementará proporcionalmente con el aumento de la edad de las personas tamizadas (21). Además, Salas, en 1995, encontró que las poblaciones de alto riesgo de cáncer gástrico de Costa Rica presentaban mayor prevalencia de metaplasia intestinal y desde edades más tempranas que las poblaciones de bajo riesgo (22). La metaplasia intestinal es una lesión gástrica precancerosa que se incrementa en frecuencia y extensión con la progresión de la gastritis crónica atrófica (23).

Por otra parte, podría existir un sesgo debido a que el grupo que se utilizó como "sin sospecha de cáncer gástrico" se escogió según el resultado del examen por fotofluorografía que tiene limitaciones para detectar algunos cánceres (19) (24), mientras que los pacientes "con cáncer gástrico" fueron diagnosticados por histopatología. Sin embargo, existen razones para utilizar como control ese grupo, debido a: 1) el problema ético de someter a sujetos normales a gastroscopia y biopsias con el único fin de ser utilizados en una investigación clínica; 2) la oportunidad de contar con un grupo de personas diagnosticadas como libres de sospecha de cáncer gástrico, por un minucioso examen de fotofluorografía (serie gastroduodenal de doble contraste) realizado por técnicos y clínicos expertos japoneses y costarricenses.

Otros estudios revelan que la utilización del pepsinógeno sérico como método de tamizaje es comparable y en algunos casos superior al tradicional de rayos x. Además, la sensibilidad del tamizaje por PG sérico para detectar cáncer gástrico temprano es superior a la de la fotofluorografía (19) (24). Por otra parte, el costo del tamizaje por PGs es alrededor de la mitad del costo por fotofluorografía en Japón, Nishizawa, 1993 (en japonés), citado por Kitahara *et al.*, 1999 (19). En consecuencia, la detección de cáncer gástrico por PGs tiene muchas ventajas sobre la fotofluorografía y se ha demostrado que mucha gente participaría voluntariamente en un examen, endoscopia-biopsia, para saber si tiene cáncer si un examen de sangre determina que tiene alto riesgo (25). En la población en estudio un 64% de la población mayor de 50 años, no necesitaría un examen adicional por presentar niveles séricos de PGI mayores de 60 µg/L y valores de PGI/PGII mayores de 2,5, el resto de los sujetos deberían ser sometidos periódicamente a un examen endoscópico.

La aplicación clínica de la prueba de pepsinógenos, como una estrategia para la detección de cáncer gástrico, suscita muchas expectativas, sin embargo, para poder determinar los beneficios reales, deberá evaluarse el impacto en las tasas de mortalidad por ese cáncer y el costo, especialmente si se trata de poblaciones pobres con altas tasas.

Actualmente, el desarrollo de nuevas pruebas utilizando marcadores biológicos ofrecerá nuevas oportunidades para que la detección de cáncer gástrico sea más precisa y menos cara. Este equipo estudia varios marcadores biológicos presentes en una muestra de sangre: pepsinógenos séricos, anticuerpos contra *H. pylori-CagA+*, polimorfismos de genes asociados al riesgo de cáncer gástrico con el fin de identificar con mayor precisión a las personas con alto riesgo. Muchas de estas pruebas serológicas son simples y pueden ser desarrolladas en cualquier laboratorio clínico con alguna experiencia.

CORRESPONDENCIA

RAFAELA SIERRA.
Instituto de Investigaciones en Salud (INISA).
Universidad de Costa Rica. San Pedro Montes de Oca.
Costa Rica.
E-mail: rsierra@cartari.uct.ac.cr

Referencias bibliográficas

1. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in Cancer, Incidence and Mortality. Lyon, 1993: International Agency for Research on Cancer, (IARC/WHO).
2. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
4. Hisamichi S, Sugawara N, Fukao A. Effectiveness of gastric mass screening in Japan. *Cancer Detect Prev* 1988; 11: 323-9.
5. Oshima A, Hanai A, Fujimoto I. Evaluation of a Mass Screening Program for Stomach Cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1978; 53: 181-6.
6. Fukao A, Tsubono Y, Tsuji I. The evaluation of screening of gastric cancer in Miyagi Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 60: 45-8.
7. Miki K, Ichinose M, Ishikawa K, 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.
8. Kodoi A, Yoshihara M, Sumi K, Hamura K, Kajiyama G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995; 30: 452-60.
9. Mardh E, Mardh S, Mardh B, Borch K. Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 17-27.
10. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter J. Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology: a study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-9.
11. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Matsushima M, Ahman H, Kimura M, 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: 111-4.
12. Plebani M. Pepsinogens in Health and Disease. *Clinical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1993; 30: 273-328.
13. Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer Screening in High-Risk Patients. World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 839-48.
14. Kikuchi S, Wada O, Miki K, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1994; 73: 2695-702.
15. Yoshihara M, Sumuii K, Haruma K, Haruma K, Kiyohira K, Hattori N, 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.
16. Sierra R, Parkin DM, Muñoz G. Cancer in Costa Rica. *Cancer Research* 1989, 49: 717-24.
17. Sierra R, Rosero-Bixby L, Antich D, Muñoz G.

- Cáncer en Costa Rica: epidemiología descriptiva: mortalidad 1970-1990, Incidencia 1984-1990. EUCR, 87 p., San José, Costa Rica, 1995.
18. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. First English Edition. Tokio, Ed. Kanbara, 1995.
 19. Miki K, Ichinose M, Kakei N, Matsushima M, Tsukada S, Ishihama S, et al. The clinical application of serum pepsinogen I and II levels as a mass screening method for gastric cancer. In: Takahashi K, ed. Aspartic proteinases: Structure, function, biology and biomedical implications. New York: Plenum Press, 1995; 139-43.
 20. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino M. Accuracy of Screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999; 44: 693-7.
 21. Stemmermann G, Ishidate T, Samloff I, Masuda H, Walsh J, Nomura A, et al. Intestinal metaplasia of the stomach in Hawaii and Japan. A study of its relation to serum Pepsinogen I Gastrin and Parietal cell antibodies. *Am J Digest Diseases* 1973; 23: 815-20.
 22. Salas J. Lesiones precancerosas del estómago en Costa Rica. *Patología* 1975; 15: 63-79.
 23. Correa P. Human Gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
 24. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of Gastric Screening Using the Serum Pepsinogen Test Method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 735-9.
 25. Kurosawa M, Kikuchi S, Ariuse T, Fukao A. Effectiveness and feasibility of a strategy for increasing participation in the Japanese Stomach Cancer Examination programs by incorporating serum pepsinogen tests. *Nippon Koshu eisei Zasshi* 1998; 45: 352-60.

Acceptado para su publicación el 20 de octubre de 2003