

STRATEGII MODERNE DE URMĂRIRE A PACIENȚILOR CU RISC ÎNALT DE CANCER GASTRIC

ALINA TANȚĂU¹, MARCEL TANȚĂU², DOREL SÂMPĂLEAN¹

¹Clinica Medicală 4

²Clinica Medicală 3

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

Rezumat

Infecția cronică cu Helicobacter Pylori (HP), atrofia gastrică și metaplazia intestinală sunt stări premaligne gastrice. Elaborarea unui protocol de evaluare și selectare a pacienților cu risc înalt poate determina detectarea mai frecventă a cancerelor precoc. Utilizarea tehnicilor moderne de diagnostic endoscopic, cum sunt imaginea în bandă îngustă sau narrow band imaging (NBI) și cromoendoscopia cu magnificație (CEM), ar duce la o detecție mai bună a leziunilor premaligne și a carcinomului gastric precoc și indirect la creșterea supraviețuirii.

Cuvinte cheie: infecție cu Helicobacter Pylori, cancer gastric, cromoendoscopie cu magnificație, imagine pe bandă îngustă.

MODERN FOLLOW-UP STRATEGIES FOR THE PATIENTS AT HIGH RISK OF GASTRIC CANCER

Abstract

Helicobacter Pylori-associated gastritis, atrophic gastritis and intestinal metaplasia are premalignant conditions. Elaborating an assessment and selection protocol of patients with high risk would determine more frequent detection of early gastric cancer. Narrow band imaging and magnifying chromoendoscopy are two new endoscopic techniques which provide a good detection rate of premalignant lesions and early gastric carcinomas, thus indirectly increasing the survival.

Keywords: Helicobacter Pylori infection, gastric cancer, chromoendoscopy with magnification, narrow band imaging.

INTRODUCERE

Cancerul gastric este o problemă globală de sănătate, ocupând locul doi, după cancerul pulmonar, în ceea ce privește mortalitatea, cu 800 000 de cazuri noi pe an și 630 000 de decese anuale [1]. Există o variabilitate geografică semnificativă. Ariile cu incidență crescută sunt: Asia, America Latină și Europa de Est. În România prevalența este mai crescută față de țările din vestul Europei [2]. În Europa de Vest există o tendință de creștere a incidenței cancerului de gastric și a celui situat la nivel proximal gastric [3].

Cu excepția Japoniei, care are un program de screening pentru detectarea precoce a cancerului gastric la populația asimptomatică, în restul țărilor diagnosticul cancerului gastric se face tardiv, când un tratament cu

intenție curativă nu mai e valabil.

În țările vestice screeningul de masă nu ar fi eficient din punct de vedere cost-eficiență. Implementarea unei strategii de screening la persoanele cu risc crescut este necesară [4].

HELICOBACTER PYLORI, ATROFIA GASTRICĂ, METAPLAZIA INTESTINALĂ ȘI CARCINOMUL GASTRIC

Încă din 1994, Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului a stabilit că Helicobacter Pylori este principala cauză a cancerului gastric. Deoarece se consideră că peste jumătate din populația globului prezintă infecție cu Helicobacter Pylori, o bună strategie de prevenție ar fi selectarea pacienților cu risc înalt și monitorizarea endoscopică a acestora.

Dezvoltarea adenocarcinomului gastric se face după un model multistadial care combină profilul citokinelor

Articol intrat la redacție în data de: 01.05.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 04.06.2012

Acceptat în data de: 19.06.2012

Adresa pentru corespondență: alitantau@gmail.com

proinflamatorii și infecția cu *Helicobacter Pylori* dobândită în copilărie. Combinarea acestor factori, la care se adaugă factorii de mediu, predispune la gastrită atrofică, metaplazie intestinală și adenocarcinom [5]. Pentru dezvoltarea adenocarcinomului sunt importante extensia și severitatea atrofiei gastrice, a metaplaziei intestinale, dar și a inflamației cronice [6]. **Metaplazia de tip II și III se asociază mai frecvent cu displazia decât metaplazia de tip I [7].**

Helicobacter Pylori este implicat atât în cancerul non-cardial, cât și în cel cardinal. Incidența cancerului de cardiac este în creștere în țările vestice. Cancerul non-cardial asociat infecției cu *Helicobacter Pylori* prezintă gastrită atrofică și un raport aproape similar între subtipul intestinal și cel difuz. Cancerul cardinal asociat infecției cu *Helicobacter Pylori* asociază atrofie gastrică, fiind preponderent de tip intestinal [8]. Un trial randomizat pe o scară largă a arătat că tratamentul pentru eradicarea HP scade mult prevalența leziunilor precanceroase, însă scăderea incidenței cancerului gastric a fost de mică amploare în grupul în care HP a fost eradicat, față de grupul în care HP nu a fost eradicat [9]. Recent s-a constatat că eradicarea HP scade prevalența cancerului gastric, dar numai la cei fără leziuni precanceroase [7].

Există unii autori care au investigat rolul *Helicobacter Pylori* în modularea răspunsului imunitar al gazdei, având ca mecanisme mimismul molecular sau o reacție încrucișată [10-13]. S-a observat că gastrita autoimună este mult mai frecventă la pacienții cu infecție cu *Helicobacter Pylori* și anticorpi anti-H⁺K⁺-ATP-ază [14]. Metaplazia pseudopilorică, care se crede că este comună în gastrita autoimună de lungă durată, este frecvent întâlnită în gastrita *Helicobacter Pylori* pozitivă [15-19]. Acest lucru ar sugera că de fapt cele 2 entități nu sunt distincte și că gastrita autoimună ar apărea ca urmare a unei infecții de lungă durată cu *Helicobacter Pylori*. S-ar părea că *Helicobacter Pylori* inițiază procesul, dar este nevoie de o predispoziție genetică **pentru ca la unii pacienți să se producă o distrucție a celulelor de la nivelul corpusului cu aclorhidrie, hipergastrinemie și în final cu hiperplazia celulelor enterocromafin-like, cu apariția tumorilor carcinoide.**

Unii autori consideră screeningul endoscopic al pacienților cu gastrită atrofică sau metaplazie intestinală, dar și a celor peste 40 ani infectați cu *Helicobacter Pylori* sau a celor care prezintă dispepsie cu sau fără simptome de alarmă, eficient din punct de vedere a costurilor [20].

SISTEMELE DE CLASIFICARE A GASTRITELOR ATROFICE

Deoarece majoritatea carcinoamelor gastrice se dezvoltă pe fondul unei gastrite atrofice, riscul crescând odată cu extinderea atrofiei, ar putea fi utilă evaluarea locației și extinderii atrofiei antrale și corporeale cu scopul de a elabora un pattern al gastritei; astfel se pot selecta pacienții cu risc crescut de cancer. Recent au fost validate noi sisteme de clasificare a gastritelor atrofice și a protocoalelor de biopsie, cu scopul de a selecta pacienții la risc: sistemul Sydney, sistemul Baylor și sistemele OLGA (Operative Link of Gastritis Assessment) sau OLGIM [21-23]. Sistemul Baylor de clasificare se efectuează prin evaluarea pepsinogenului și a nivelurilor de gastrină din sânge, pentru a selecta indirect pacienții cu atrofie gastrică. Sistemul OLGA reușește să stratifice pacienții pe grupe de risc prin evaluarea histologică a prezenței și severității atrofiei de la nivel antral și corporeal (tabel I). Urmărirea pacienților cu stadiu 3 sau 4 conform sistemului OLGA ar putea fi cost-eficientă. Sistemul OLGIM înlocuiește evaluarea atrofiei cu evaluarea metaplaziei intestinale, care s-ar părea că este mult mai predictivă pentru apariția carcinomului gastric. Recomandarea sistemului Sydney pentru locusurile de recoltare de biopsii este: două biopsii din antru, două biopsii din corpul gastric și încă o biopsie de la nivelul unghiului gastric.

TEHNICI MODERNE DE DIAGNOSTIC ENDOSCOPIC

Tehnicile noi de diagnostic endoscopic, cum ar fi cromoendoscopia cu magnificație (CEM) și imaginea în bandă îngustă (narrow band imaging, NBI) ar fi de un real folos în screeningul acestor pacienți [20]. **Toți mai mulți experți recomandă la ora actuală evaluarea prin NBI a liniei Z și a stomacului, în special la pacienții cu risc înalt de cancer gastric și esofagian.**

Urmărirea endoscopică post-eradicare este necesară deoarece s-a observat că neoplazia gastrică poate să apară chiar la pacienții la care eradicarea a durat mai mulți ani.

Multiple studii recente (America Latină, Asia) au observat că strategia care testează și tratează pentru *Helicobacter Pylori* nu este utilă, deoarece există pacienți cu dispepsie sub 40 ani care pot prezenta cancer gastric și la care neefectuarea endoscopiei poate fi fatală [24-26]. Grupul de Studiu European pentru *Helicobacter Pylori* recomandă endoscopia la pacienții dispeptici peste 45 ani, recomandări susținute și de Schmidt N et al. [27]. Ghidurile americane

Tabel I. Sistemul OLGA (criteriu histopatologic) de clasificare a atrofiei gastrice.

		Corpul gastric	Corpul gastric	Corpul gastric	Corpul gastric
	Gradul atrofiei	Fără atrofie	Atrofie ușoară	Atrofie moderată	Atrofie severă
antru	Fără atrofie	Stadiul 0	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 2
antru	Atrofie ușoară	Stadiul 1	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
antru	Atrofie moderată	Stadiul 2	Stadiul 2	Stadiul 3	Stadiul 4
antru	Atrofie severă	Stadiul 3	Stadiul 3	Stadiul 4	Stadiul 4

recomandă efectuarea endoscopiei la pacienții peste 50 ani cu dispepsie sau la cei cu simptome de alarmă indiferent de vârstă.

Gastroscoopia este cea mai bună metodă de detecție precoce a cancerul gastric. Un diagnostic precoce de cancer mucozal gastric este dificil cu endoscopia convențională cu lumină albă (white-light imaging). Detecția cancerelor gastrice limitate la mucoasă sub 20 mm diametru este ideală, deoarece permite un tratament curativ miniminvasiv, cum ar fi rezecția endoscopică a mucoasei sau disecția endoscopică a submucoasei. Dintre tipurile morfologice de cancer gastric precoce, cel eroziv sau subdenivelat este cel mai frecvent [28]. **Aproximativ 20% din cancerele gastrice** diagnosticate histologic sunt cancere superficiale polipoide sau nonpolipoide, clasificate endoscopic ca tipul 0 [29]. Din totalul de 7484 de esogastroduodenoscopii urmărite de către noi în Clinica Medicală 3 Cluj-Napoca, pe parcursul unui an, 248 de pacienți erau cu cancer gastric, din care 220 cu cancer gastric avansat, iar 14 pacienți cu neoplasm gastric superficial (fără invazie în submucoasă) confirmat histologic după rezecția endoscopică sau chirurgicală. Asta înseamnă că au fost decelate doar 7,5% cancere superficiale din totalul cancerelor gastrice [30].

În decembrie 2004 Societatea Americană de Gastroenterologie și Societatea Japoneză de Gastroenterologie au organizat pentru prima dată un simpozion în care s-a discutat despre tehnicile endoscopice imagistice și tratamentul endoscopic al neoplaziilor gastrice precoce. S-a recomandat cromoendoscopia cu sau fără endoscopie cu magnificație, pentru detectarea și evaluarea metaplaziei intestinale gastrice, a cancerului gastric precoce și a polipilor gastrici.

Mai nou, dezvoltarea tehnicii NBI a dus la recomandarea experților de a folosi și evalua stomacul cu NBI la pacienții cu risc înalt de cancer gastric. Iar, mai recent, imaginea în bandă îngustă magnificată (M-NBI) se pare că are o sensibilitate și o specificitate mai mare în diagnosticarea cancerelor gastrice precoce [31-35], a adenoamelor [36] și metaplaziei intestinale [37].

În general, diagnosticul endoscopic al cancerului gastric se bazează pe 2 caracteristici morfologice diferite: schimbarea structurii suprafeței mucoasei și schimbarea culorii mucoasei [38].

Cromoendoscopia este metoda preferată, fiind și ieftină, pentru diagnosticarea corectă a cancerului gastric precoce care modifică suprafața mucoasei. Acesta, în general, prezintă ulceratie și margini neregulate, caracteristici puse în evidență de cromoendoscopie [32]. Carcinoamele plane creează probleme diagnostice, date de faptul că nu prezintă modificarea suprafeței mucoasei, ci doar o modificare de culoare. Modificarea de culoare nu poate fi corect diagnosticată de endoscopia standard ca fiind carcinom sau o simplă gastrită, iar uneori examenul histopatologic din aceste leziuni poate scăpa diagnosticul [32].

Există câțiva coloranți care se folosesc singuri sau în combinație pentru a detecta metaplazia, displazia sau

cancerul precoce gastric. Colorarea cu albastru de metilen are o înaltă reproductibilitate și validate în detectarea leziunilor premaligne gastrice [39], **ajută la efectuarea de** biopsii țintite cu evitarea biopsiilor “oarbe” care pot să nu diagnosticheze corect afecțiunea. Cromoendoscopia cu indigo carmin 0,2% pune în evidență leziunea displazică, ajutând la deciderea rezecției endoscopice [40].

Endoscopia cu magnificație (EM). Aspectul caracteristic de detaliu al mucoasei gastrice și microstructura vasculară superficială pot fi observate de către EM. Această tehnică a fost folosită pentru a evalua arhitectura suprafeței mucoase în vederea diferențierii polipilor benigni de cei maligni, pentru a observa modificările histologice în carcinoame, displazii sau adenoame [41,42]. Crește detecția neoplasmelor plane și a celor subdenivelate și aduce elemente pentru aprecierea invaziei în profunzime [41,42].

Endoscopia cu magnificație poate diferenția cu o specificitate crescută mucoasa normală de gastrita determinată de *Helicobacter Pylori* și de gastrita atrofică. În cea din urmă aspectul caracteristic al microstructurii de suprafață este absent, iar venele colectoare dispărute [43].

Într-un studiu efectuat de Dinis-Ribeiro M et al., albastrul de metilen în combinație cu EM are o acuratețe de 84% în detectarea metaplaziei intestinale și de 83% în detectarea displaziei [44] (Fig. 1A, 1B).



Fig. 1A. Endoscopie standard în antru. Se observă atrofia mucoasei, dar fără leziuni care modifică mucoasa.

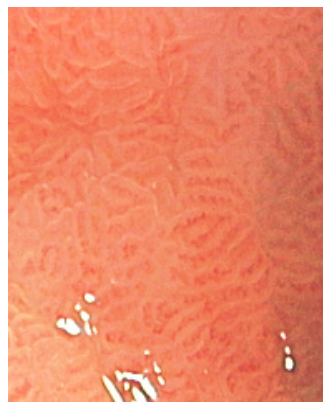


Fig. 1B. Endoscopia cu magnificație a imaginii 1A. Se observă un pattern al mucoasei neregulat de metaplazie intestinală.

Pentru carcinoamele care inițial prezintă doar o modificare de culoare, carcinoame extrem de dificil de evidențiat prin endoscopie standard, EM aduce un aport considerabil în diferențierea acestora de leziunile benigne [32]. Un rol important îl are în diferențierea leziunilor eritematoase gastrice cauzate de gastrită sau de cancerul gastric plan. Urmărind caracteristicile carcinomului bine diferențiat: prezența unei demarcații nete între leziunea eritematoasă și mucoasa înconjurătoare, dispariția patternului capilar subepitelial regulat și prezența unui pattern vascular neregulat în interiorul leziunii eritematoase, autorii japonezi au reușit să obțină o valoare predictivă negativă de 100% la primele două caracteristici și de 98,7 % la ultima în ceea ce privește acuratețea diagnosticului de carcinom [32] (Fig. 2A, 2B).

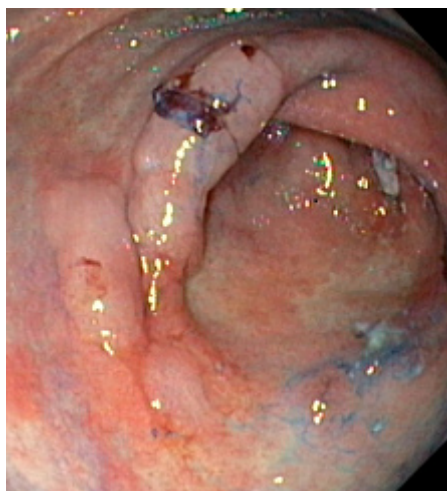


Fig. 2A. Cromoendoscopie cu indigo carmin 0,2% în antru. Se observă 2 leziuni elevate, una cu ulcerarea centrală.



Fig. 2B. Magnificarea leziunilor. Se observă un pattern al mucoasei non-structural, iar vasele subepiteliale sunt neregulate. Aspectul de neoplazie.

Endoscopia cu magnificație aduce informații în ceea ce privește tipul histologic al cancerului. Carcinoamele intramucoase bine diferențiate sunt observate ca o arie bine delimitată. În această arie dispăre aspectul regulat al capilarelor subepiteliale și este acompaniat de proliferarea microvaselor tumorale care au formă, dimensiuni și distribuție neregulată. Folosind colorant la nivelul microstructurii suprafeței se observă dispariția structurii glandulare normale sau apariția unei structuri micronodulare neregulate [32]. În carcinoamele nediferențiate EM arată o densitate scăzută a capilarelor subepiteliale în funcție de cantitatea celulelor canceroase în lamina proprie [32].

Endoscopia cu imagine în bandă îngustă (narrow band imaging) este o metodă spectroscopică simplificată în care incidența luminii este restricționată de o bandă îngustă, în 3 culori de bază (roșu, albastru și verde) pentru a obține imagini distincte de la diferite profunzimii ale zonei examinate (adânc, intermediar și superficial), imagini care sunt suprapuse rezultând o imagine în relief. Folosind abilitatea de penetrare diferită a țesuturilor, produsă de diferitele lungimi de undă a luminii, se poate observa arhitectura microvasculară a mucoasei tubului digestiv. Această tehnică ajută în diferențierea leziunilor neoplazice față de cele non-neoplazice, foarte asemănător cu CEM [45].

Metaplazia intestinală gastrică a fost evaluată prin NBI de către Uedo et al [37]. Autorii au evaluat 44 de arii gastrice cu aspect de linii (creste) de culoare albastru deschis prin NBI. Acest aspect al microstructurii mucoasei evaluat prin NBI s-a corelat histologic cu metaplazia intestinală cu o sensibilitate de 91% și o specificitate de 84% [37].

Endoscopia cu imagine în bandă îngustă magnificată (M-NBI). A fost raportată valoarea clinică a M-NBI în diagnosticul și tratamentul cancerului gastric, dar nu au fost definite clar criteriile M-NBI pentru diagnosticul cancerului gastric [46]. M-NBI are o acuratețe diagnostică mai mare în diagnosticul cancerului gastric superficial eroziv decât endoscopia standard [34]. Absența pattern-ului structural al mucoasei, microvase subepiteliale dilatate și heterogene (observate prin M-NBI), sunt 3 elemente care combinate permit diagnosticul cancerului gastric, cu o sensibilitate de 69% și o specificitate de 85% față de endoscopia standard (sensibilitate 71% și specificitate 65%). Folosind M-NBI, Nakayoshi T et al. au demonstrat o sensibilitate ce variază între 89% și 96% și o specificitate ce variază între 83% și 89%, în diferențierea carcinoamelor bine diferențiate față de cele nediferențiate [31]. Mai recent, Ezoe Y et al. au demonstrat că M-NBI în conjuncție cu endoscopia standard identifică cancerul gastric eroziv mic, cu o acuratețe de 96,6%, sensibilitate de 95% și specificitate de 96,8%, valori mult mai mari decât dacă se folosesc M-NBI sau endoscopia standard singure [47].

CONCLUZII

Infecția cu *Helicobacter Pylori* este încă la un

nivel înalt în țara noastră. Infecția cronică cu *Helicobacter Pylori*, atrofia gastrică și metaplazia intestinală sunt leziuni precanceroase. Elaborarea și urmărirea unui protocol de biopsiere gastrică cu stratificarea riscului pacienților conform noilor sisteme de clasificare ar putea să fie cost-eficiente. Evaluarea prin tehnici moderne endoscopice, ca imaginea în bandă îngustă cu sau fără magnificație sau cromoendoscopia cu magnificație, la acești pacienți, ar duce la o detecție mai bună a cancerului incipient gastric cu tratare adecvată miniminvasivă și în final cu creșterea supraviețuirii.

Bibliografie

- Hohenberger P, Gretscher S. Gastric cancer. *Lancet*, 2003; 362(9380):305-315.
- Dobru D, Pascu O, Tantau M, et al. An epidemiological study of gastric cancer in the adult population referred to gastroenterology medical services in Romania - a multicentric study. *Rom J Gastroenterol*, 2004; 13(4):275-279.
- Orengo MA, Casella C, Fontana V, et al. AIRT Working Group. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18(7):739-746.
- Tan YK, Fielding JW. Early diagnosis of early gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18(8):821-829.
- Merchant JL. Inflammation, atrophy, gastric cancer: connecting the molecular dots. *Gastroenterology*, 2005; 129(3):1079-1082.
- Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut*, 2006; 55(11):1545-1552.
- Moretó M. Diagnosis of esophagogastric tumors. *Endoscopy*, 2005; 37(1):26-32.
- Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct etiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*, 2007; 56(7):918-925.
- Sugano K. Heartburn issues burnt out? *J Gastroenterol*, 2005; 40(11):1080-1082.
- Faller G, Steininger H, Kranzlein J, et al. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. *Gut*, 1997; 41:619-623.
- Negrini R, Savio A, Poiesi C, et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*, 1996; 111:655-665.
- Alkout AM, Blackwell CC, Weir DM, et al. Isolation of a cell surface component of *Helicobacter pylori* that binds H type 2, Lewis(a), and Lewis(b) antigens. *Gastroenterology*, 1997; 112:1179-1187.
- Wirth HP, Yang M, Peek RM Jr, et al. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology*, 1997; 113:1091-1098.
- Claeys D, Faller G, Appelmek BJ, et al. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*, 1998; 115:340-347.
- Rubio CA. My approach to reporting a gastric biopsy. *J Clin Pathol*, 2007; 60:160-166.
- El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer*, 2002; 94:1428-1436.
- Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, et al. Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol*, 2005; 58:1189-1193.
- DeLuca VA Jr. *Helicobacter pylori* gastric atrophy and pernicious anemia. *Gastroenterology*, 1992; 102:744-745.
- Chlumska A, Boudova L, Benes Z, et al. Autoimmune gastritis. A clinicopathologic study of 25 cases. *Cesk Patol*, 2005; 41:137-142.
- Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22(10):1594-1604.
- Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4:306-314.
- Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*, 2007; 56:631-636.
- Rugge M, Kim JG, Mahachai V, et al. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk. *Int J Surg Pathol*, 2008; 16:50-54.
- Li XB, Liu WZ, Ge ZZ, Chen XY, Shi Y, Xiao SD. *Helicobacter pylori* "test-and-treat" strategy is not suitable for the management of patients with uninvestigated dyspepsia in Shanghai. *Scand J Gastroenterol*, 2005; 40(9):1028-1031.
- Uehara G, Nago A, Espinoza R, et al. Optimal age for gastric cancer screening in patients with dyspepsia without alarm symptoms. *Rev Gastroenterol Peru*, 2007; 27(4):339-348.
- Liou JM, Lin JT, Wang HP, et al. The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. *Gastrointest Endosc*, 2005; 61(7):819-825.
- Schmidt N, Peitz U, Lippert H, Malfertheiner P. Missing gastric cancer in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21(7):813-820.
- Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2009; 12:148-152.
- Rugge M, Nitti D, Farinati F, et al. Non-invasive neoplasia of the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 17(11):1191-1196.
- Tanțău A, Tanțău M. Cancerul gastric precoce- prevalența, caracteristicile clinico-morfologie, diagnosticul și stadializarea endoscopică- rezultate proprii și discuții din literatură. În: *Diagnosticul și tratamentul endoscopic al neoplaziilor gastrointestinale precoce*. Ed. UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, 2012; 51-52.
- Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy*, 2004; 36(12):1080-1084.
- Yao K, Iwashita A, Tanabe H, et al. Novel zoom endoscopy technique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 5(7):869-878.
- Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Magnified narrow-band imaging versus magnified white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study.

Gastrointest Endosc, 2010; 71:477-484.

34. Kaise M, Kato M, Urashima M, et al. Magnified endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed lesions. *Endoscopy*, 2009; 41:523-529.

35. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnified endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc*, 2010; 72:523-529.

36. Tamai N, Kaise M, Nakayoshi T, et al. Clinical and endoscopic characterisation of depressed gastric adenomas. *Endoscopy*, 2006; 38:391-394.

37. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*, 2006; 38(8):819-824.

38. Yao K, Iwashita A, Kikuchi Y, et al. Novel zoom endoscopy technique for visualizing the microvascular architecture in gastric mucosa. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3:S23-S26.

39. Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, et al. Estimation of the extent of gastric intestinal metaplasia by methylene blue chromoendoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 20(9):939-940.

40. Ojetti V, Persiani R, Nista EC, et al. A case-control study comparing methylene blue directed biopsies and random biopsies for detecting pre-cancerous lesions in the follow-up of gastric cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2007; 11(5):291-296.

41. Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S, et al. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastroenterol Endosc*, 2008; 3:430-437.

42. Ohashi A, Niwa Y, Ohmiya N, et al. Quantitative analysis of the microvascular architecture observed on magnification endoscopy in cancerous and benign gastric lesions. *Endoscopy*, 2005; 37(12):1215-1219.

43. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy*, 2007; 39(3):202-207.

44. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*, 2003; 57(4):498-504.

45. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt*, 2004; 9:568-571.

46. Sumiyama K, Kaise M, Nakayoshi T, et al. Combined use of a magnifying endoscope with a narrow band imaging system and a multiband endoscope for en bloc EMR of early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc*, 2004; 60(1):79-84.

47. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is the more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology*, 2011; 141:2017-2025.