

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ ΝΕΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ

Ο ρόλος των νεότερων ενδοσκοπικών τεχνικών στη διάγνωση και επιτήρηση των προνεοπλασματικών βλαβών του στομάχου

Ηλίας Ξηρουχάκης, Σωτήριος Δ. Γεωργόπουλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γαστρική καρκινογένεση αποτελεί μία πολυπαραγοντική, πολυσταδιακή διαδικασία η οποία σύμφωνα με το μοντέλο του Correa αρχίζει με τη χρόνια ενεργό φλεγμονή που προκαλεί στον γαστρικό βλεννογόνο η λοίμωξη από *H. pylori*, εξελίσσεται βραδέως μέσω των προνεοπλασματικών σταδίων της γαστρικής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας και τελικώς καταλήγει στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.^{1,2} Στο πρόσφατο παρελθόν η διάγνωση των γαστρικών βλαβών βασιζονταν στην απλή ενδοσκόπηση λευκού φωτός με ή χωρίς τη λήψη βιοψιών. Όμως η χρήση της ενδοσκόπησης λευκού φωτός (ΕΛΦ) φαίνεται να μην αποτελεί πλέον τη μέθοδο εκλογής για την αναγνώριση προνεοπλασματικών βλαβών (ΠΝΒ).³⁻⁵ Η αδυναμία της ΕΛΦ οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι σημαντικές μεταβολές του βλενογόνου του στομάχου αλλά και των αγγείων δεν γίνονται εύκολα διακριτές και αναγνωρίσιμες.⁶ Επίσης η μεγάλη επιφάνεια του στομάχου σε συνδυασμό με τον εστιακό, πολλές φορές χαρακτήρα των βλαβών, περιορίζει σημαντικά την ικανότητα της για επιτήρηση (follow up).⁷ Στην ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα για παράδειγμα μόνον η οζώδης δι-

αμόρφωση στο άντρο αποτελεί εύρημα με υψηλή θετική προγνωστική αξία (>90%)³, ενώ στην ατροφία η επιπέδωση των πτυχών και το ορατό αγγειακό δίκτυο έχουν χαμηλή ευαισθησία,⁴ και τέλος η αξιοπιστία του ευρήματος των λευκωπών περιοχών που υποδείχνουν εντερική μεταπλασία δεν έχει πλήρως καθοριστεί.⁵

Σημαντική εξέλιξη της δεκαετίας του 1970, ήταν η εισαγωγή της χρωμοενδοσκόπησης,⁸ μέσω ψεκασμού διαφόρων φυσικών χρωστικών ουσιών (διάλυμα Lugol, κυανού του μεθυλενίου, indigo carmine κ.λπ.) αλλά και η χρήση της οπτικής μεγέθυνσης που όπως έδειξαν αρκετές μελέτες^{9,10} προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια έναντι της απλής ενδοσκόπησης στη διάγνωση προκαρκινικών βλαβών. Παρόλα αυτά ως μέθοδος δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής ιδιαίτερα απο τον δυτικό κόσμο για δύο βασικούς λόγους: πρώτον διότι απαιτεί επιπλέον κόστος αλλά και ιδιαίτερη προσοχή για τη σωστή εφαρμογή της, γεγονός δύσκολο να εξασφαλιστεί από μη εξειδικευμένα κέντρα και δεύτερον διότι αποτελεί μια αρκετά χρονοβόρα διαδικασία που δυσκολεύει τη ρουτίνα της καθ'ήμερα πράξης.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Μετά το 2000 αναπτύχθηκε μια σειρά νέων τεχνικών που είτε από μόνες τους είτε σε συνδυασμό με άλλες γνωστές τεχνικές όπως η οπτική μεγέθυνση έχουν ενσωματωθεί στα ενδοσκόπια δίνοντας τη δυνατότητα αναγνώρισης λεπτομερειών του βλεννογόνου και των αγγείων και εκτίμησης έως και μικροσκοπικών βλαβών σε πραγματικό ενδοσκοπικό χρόνο.

Οι πιο προσιτές τεχνικές δηλαδή αυτές που φαίνεται ότι είναι πιο εύκολες στην εκπαίδευση και λιγότερο ακριβές στην χρήση είναι η μεγεθυντική ενδοσκόπηση υψηλής ανάλυσης/υψηλής ευκρίνειας με την προσθήκη χρωμοενδοσκόπησης με Narrow Band Imaging (NBI) ή υψηλού πεδίου ενδοσκόπηση λευκού φωτός (FICE και I-scan) και ο αυτοφθορισμός (Autofluorescence Imaging -AFI).

Άλλες πολλά υποσχόμενες αλλά σημαντικά ακριβότερες μέθοδοι, πιο χρονοβόρες και με προαπαιτούμενο σημαντικό χρόνο εκπαίδευσης είναι η ενδομικροσκόπηση (Confocal Laser Endomicroscopy-CLE) και η οπτική τομογραφία (Optical Coherence Tomography-OCT).

ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Η κατανομή των ΠΝΒ στο στόμαχο μπορεί να είναι διάχυτη ή εστιακή και αφορά το άντρο, το σώμα ή και τα δύο σε διαφορετική συνήθως έκταση.² Παθολογοανατομικά με βάση την κατάταξη κατά Σύνδρευ η ατροφία και εντερική μεταπλασία χωρίζονται σε τρεις βαθμούς βαρύτητας (ήπια, μέτρια και σοβαρή), η δυσπλασία σε δύο (χα-

μηλόβαθμη και υψηλόβαθμη) ενώ επιπλέον στην εντερική μεταπλασία διακρίνονται και 3 τύποι.^{2,11} Ενδοσκοπικά οι ΠΝΒ αναγνωρίζονται ως επίπεδες, υπεσκαμμένες ή υπεγερμένες βλάβες του βλεννογόνου.¹²

Με τη χρήση των νεότερων ενδοσκοπιών υψηλής ανάλυσης σε συνδυασμό με οπτική μεγέθυνση¹³ περιγράφησαν το χαρακτηριστικό υποεπιθηλιακό αγγειακό δίκτυο (Sub Endothelial Capillary Network-SECN) του βλεννογόνου, τα συλλεκτικά φλεβίδια, και άλλα επιμέρους χαρακτηριστικά της επιφάνειας των αδενίων του βλεννογόνου του σώματος με βάση τα οποία διακρίθηκαν 4 διαφορετικά μοτίβα (patterns) που αντιστοιχούσαν στον φυσιολογικό βλεννογόνο (τύπος 1), την γαστρίτιδα από *H pylori* (τύπος 2,3) και την γαστρική ατροφία (τύπος 4) επιτυγχάνοντας ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 90%. Αργότερα με την προσθήκη του NBI¹⁴⁻²¹ επανεκτιμήθηκε η εικόνα του σώματος στην γαστρίτιδα από *H pylori*, την ατροφία αλλά και την εντερική μεταπλασία ενώ προστέθηκε και η περιγραφή της εικόνας του άντρου. Στο άντρο υπήρχαν κεντρικές σκούρες γραμμές που αντιπροσωπεύουν το αγγειακό δίκτυο (SECN) οι οποίες περιβάλλονταν από λευκές γραμμές που αντιπροσωπεύουν την επιφάνεια των αδενίων δημιουργώντας ένα μοτίβο με καμπύλες γραμμές, αλλά εξείλιπαν τα συλλεκτικά φλεβίδια. Αντίθετα στο σώμα το μοτίβο ήταν περισσότερο κυκλικό με λευκούς κύκλους κεντρικά περιβαλλόμενους από σκούρους (SECN) με σαφή όμως εδώ την παρουσία των συλλεκτικών φλεβιδίων. Η περαιτέρω κατάταξη των δυο, αφορούσε στο μοτίβο του βλεννογόνου, που χαρακτηριζόταν ως ομαλό ή ανώμαλο, όπως αντίστοιχα και των αγγείων, τα οποία επιπλέον χαρακτηρίζονταν από αυξημένη ή μειωμένη πυκνότητα. Στην εντερική μεταπλασία το μοτίβο του βλεννογόνου αποκτούσε λαχνωτά χαρακτηριστικά (villous pattern) που ήταν ίδια στο σώμα και στο άντρο με χαρακτηριστικές λευκές και σκούρες τεθλασμένες γραμμές ενώ σε μερικές περιπτώσεις οι λευκές γραμμές έδειχναν να εγείρονται σε σχέση με τις σκούρες γραμμές ομοιάζοντας με ανάγλυφο λαχνωτό βλεννογόνο (ridge villous pattern). Στην μελέτες αυτές η ευαισθησία και ειδικότητα του ομαλού βλεννογονικού μοτίβου με ομαλά αγγεία για την διάγνωση φυσιολογικού βλεννογόνου ήταν μεταξύ 75 και 90%, του ανώμαλου μοτίβου με μειωμένη πυκνότητα αγγείων για την διάγνωση γαστρίτιδας από *H pylori* ήταν μεταξύ 75 και 97%, του μοτίβου της γαστρικής ατροφίας ήταν 50 έως και 96% και του μοτίβου με τα λαχνωτά χαρακτηριστικά για την αναγνώριση εντερικής μεταπλασίας ήταν μεταξύ 70% και 100%. Οι παράγοντες που φάνηκαν να μειώνουν την ευαισθησία κυρίως και δευτερευόντως την ειδικότητα των τεχνικών αυτών σχετίζονται με τον βαθμό της γαστρίτιδας, της ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας και την ηλικία των ασθενών. Τέλος υπάρχουν 3 μελέτες²²⁻²⁴ που περιγράφουν την χρήση του NBI χωρίς οπτική μεγέθυνση με συγκρίσιμα αποτελέσματα αλλά με το πλεονέκτημα της ευκολότερης χρήσης για τους σκοπούς της καθ' ημέρα πράξης. Μια από αυτές τις μελέτες προέρχεται από το κέντρο μας όπου φάνηκε ότι η ευαισθησία και ειδικότητα για την αναγνώριση γαστρίτιδας με

NBI χωρίς οπτική μεγέθυνση, στο σώμα και το άντρο ήταν υψηλή 87% και 77%, και 81% και 84% αντίστοιχα. Σε ότι αφορά στην διάγνωση ατροφίας η ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 62% και 97% και εντερικής μεταπλασίας 80% και 100% αντίστοιχα.

Για την διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου έχουν προταθεί δύο κατατάξεις. Η πρώτη χαρακτηρίζει το αγγειακό δίκτυο ανώμαλο και την παρουσία των αδενίων του βλεννογόνου ελλιπή.²⁰ Η δεύτερη συμπεριλαμβάνει βλεννογόνο και αγγεία διακρίνοντας 4 μοτίβα: λεπτό (fine), κοχλιοειδές (corkscrew), ενδολοβιδώδες τύπου 1 (intralobular loop 1), ενδολοβιδώδες τύπου 2 (intralobular loop 2). Τα καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα παρουσίαζαν κατά 80% το λεπτό και ενδολοβιδώδες τύπου 1 κυρίως αλλά και τύπου 2 μοτίβο, και τα αδιαφοροποίητα το κοχλιοειδές και ενδολοβιδώδες τύπου 2 αποκλειστικά.²¹ Μεγάλη είναι η χρησιμότητα της ανωτέρω κατάταξης όχι μόνο για την διάγνωση του καλώς διαφοροποιημένου από το αδιαφοροποίητο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου αλλά και για την όσο το δυνατόν αξιόπιστη εκτίμηση των ορίων των βλαβών καθώς και οι δύο παράγοντες καθορίζουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Άλλες νεότερες ενδοσκοπικές τεχνικές που έχουν περιγραφεί για την διάγνωση των προνεοπλασματικών βλαβών και του πρώιμου γαστρικού καρκίνου περιλαμβάνουν τον αυτοφθορισμό, το trimodal imaging και την ενδομικροσκόπηση.

Οι μελέτες όπου χρησιμοποίησαν μόνο το AFI ως μέθοδο ελέγχου^{25,26} έδειξαν ότι η μέθοδος αυτή είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στο στόμαχο για την αναγνώριση εστιακών βλαβών καθόσον οι αποχρώσεις που επιτυγχάνονται συνυπάρχουν πολλές φορές σε κοινές καλοήθειες βλάβες του στομάχου όπως έλκη και διαβρώσεις δίνοντας υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών εκτιμήσεων. Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν την χρήση του για την εκτίμηση της βαρύτητας της ατροφικής γαστρίτιδας, η οποία ως γνωστόν συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά γαστρικού καρκίνου, με πολύ καλά αποτελέσματα.^{27,28} Με τη χρήση του trimodal imaging (TMI), δηλαδή του συνδυασμού AFI, NBI και μεγεθυντικής ενδοσκόπησης υψηλής ανάλυσης υπήρξε σαφής βελτίωση στα ποσοστά αναγνώρισης πρώιμου γαστρικού καρκίνου κυρίως όμως λόγω της μεγεθυντικής ενδοσκόπησης και του NBI. Στην πρόσφατη μελέτη των Kato και συν²⁹ η ευαισθησία και η ειδικότητα που επιτυγχάνεται με το TMI είναι υψηλή και φτάνει το 89% και 98%.

Μία άλλη μέθοδος που δίνει πολύ καλά αποτελέσματα ιδιαίτερα στην διάγνωση της εντερικής μεταπλασίας είναι η ενδομικροσκόπηση.³⁰ Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου στην διάγνωση εντερικής μεταπλασίας είναι 98% και 95% με αντίστοιχα καλά ποσοστά συμφωνίας με την ιστολογική διάγνωση ($k=0.94$).

ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Οι συστάσεις για την συχνότητα επιτήρησης των ασθενών με προνεοπλασματι-

κές βλάβες είναι ελλιπείς διοτί βασίζονται σε λίγες μελέτες με βασική αρχή την λήψη πολλαπλών τυφλών βιοψιών αλλά χωρίς την χρήση κάποιας ασφαλούς ενδοσκοπικής τεχνικής.^{12,31} Τον Ιανουάριο του 2012 δημοσιεύθηκε το πρώτο Ευρωπαϊκό κείμενο ομοφωνίας⁶ σύμφωνα με το οποίο η χρωμοενδοσκόπηση και το Narrow Band Imaging με ή χωρίς την χρήση οπτικής μεγέθυνσης βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά διάγνωσης των προνεοπλασματικών βλαβών του στομάχου και συστήνεται να χρησιμοποιείται για την επιτήρηση σε συνδυασμό με μία μέθοδο λήψης βιοψιών.

Πράγματι οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκε το Narrow Band Imaging σε συνδυασμό με οπτική μεγέθυνση ως μέθοδος για την επιτήρηση ασθενών υψηλού κινδύνου και ασθενών μετά από χειρουργική ή ενδοσκοπική αφαίρεση γαστρικού καρκίνου συνοδεύτηκαν από πολύ καλά αποτελέσματα. Στη μελέτη των Kato και συν.¹⁷ εκατόν ένδεκα ασθενείς εξετάστηκαν με ΕΛΦ και σε οποιαδήποτε επίπεδη βλάβη που βρισκόταν ακολουθούσε περαιτέρω εκτίμηση με NBI μεγεθυντική ενδοσκόπηση και ιστολογική. Η ακρίβεια της διάγνωσης με NBI έφτασε το 96%.¹⁷ Σε αντίστοιχη μελέτη των Ezoe και συν¹⁸ σε 56 ασθενείς που αφορούσε μικρές (<10mm) υπεσκαμένες βλάβες η χρήση του NBI αύξησε την διαγνωστική ακρίβεια από 44% που ήταν με την ΕΛΦ σε 79%.¹⁸

Τέλος σε πρόσφατη μελέτη από τους Capelle και συν. η χρήση του NBI χωρίς οπτική μεγέθυνση αποδείχθηκε ότι αυξάνει την ευαισθησία για την ανεύρεση ΠΝΒ από 51% σε 71% σε σχέση με την ενδοσκόπηση υψηλής ευκρίνειας σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό επιτήρηση (follow up).²²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά φαίνεται ότι το NBI διευκολύνει σημαντικά στην αναγνώριση χαρακτηριστικών του βλεννογόνου του στομάχου και πρέπει να προτιμάται έναντι της ενδοσκόπησης λευκού φωτός για την διάγνωση και την επιτήρηση προνεοπλασματικών βλαβών ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Αναμφίβολα μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά με την κλασική μέθοδο (ενδοσκόπηση λευκού φωτός και λήψη βιοψιών κατά Huston) όπου είναι διαθέσιμη. Όμως για την ώρα δεν μπορεί να αντικαταστήσει πλήρως την κλασική μέθοδο ελέγχου μέσω της λήψης τυφλών βιοψιών κυρίως λόγω της δυσκολίας στην αναγνώριση λιγότερο εμφανών βλαβών. Η χρήση του Trimodal imaging και της ενδομικροσκόπησης βελτιώνουν σημαντικά την ικανότητα για την έγκαιρη διάγνωση προνεοπλασματικών βλαβών και πρώιμου γαστρικού καρκίνου και φαίνεται ότι θα αποτελέσουν συμπληρωματικές μεθόδους ελέγχου στο εγγύς μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740.
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 13;345:784-789.
3. Bah A, Saraga E, Armstrong D, et al. Endoscopic features of Helicobacter pylori-related gastritis. *Endoscopy* 1995;27:593-596.
4. Redeen S, Petersson F, Jonsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003;35:946-950.
5. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990;36:544-545.
6. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
7. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004;57:177-182.
8. Tada M, Katoh S, Kohli Y, Kawai K. On the dye spraying method in colonofiberscopy. *Endoscopy* 1977;8:70-74.
9. Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Morita S, Miyamoto S. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1333-1346.
10. 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;57:498-504.
11. 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;20:1161-1181.
12. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007;12:1-15.
13. 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;39:202-207.
14. Bansal A, Ullusarac O, Mathur S, Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *Gastrointest Endosc* 2008;67:210-216.
15. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:246-253.
16. Kaise M, Kato M, Urashima M, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow-band imaging for differential diagnosis of superficial depressed gastric lesions. *Endoscopy* 2009;41:310-315.
17. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying 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.
18. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010;71:477-484.
 19. Okubo M, Tahara T, Shibata T, et al. Changes in gastric mucosal patterns seen by magnifying NBI during *H. pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2011;46:175-182.
 20. Nagahama T, Yao K, Maki S, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74:1259-1267.
 21. Yokoyama A, Inoue H, Minami H, et al. Novel narrow-band imaging magnifying endoscopic classification for early gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2010;42:704-708.
 22. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, et al. Narrow Band Imaging for the Detection of Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia During Surveillance Endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010 Apr 16.
 23. Alaboudy AA, Elbahrawy A, Matsumoto S, Yoshizawa A. Conventional narrow-band imaging has good correlation with histopathological severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1127-1130.
 24. Xirouchakis E, Georgopoulos SD, Spiliadi C, Laoudi F, Tsartsali L. Comparison of a Narrow Band Imaging and Targeted Biopsies Protocol with White Light Endoscopy and the Updated Sydney Protocol for detection of gastric pre-neoplastic lesions (MEGANE Study). *Gastrointest Endosc* 2010;71:357-358.
 25. Ohkawa A, Miwa H, Namihisa A, et al. Diagnostic performance of light-induced fluorescence endoscopy for gastric neoplasms. *Endoscopy* 2004;36:515-521.
 26. Mayinger B, Jordan M, Horbach T, et al. Evaluation of in vivo endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:191-198.
 27. Inoue T, Uedo N, Ishihara R, et al. Autofluorescence imaging videoendoscopy in the diagnosis of chronic atrophic fundal gastritis. *J Gastroenterol* 2010;45:45-51.
 28. Hanaoka N, Uedo N, Shiotani A, et al. Autofluorescence imaging for predicting development of metachronous gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1844-1849.
 29. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2009 Jul 10.
 30. Guo YT, Li YQ, Yu T, et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:547-553.
 31. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378-381.