

30. Raffla S, Aboelhoda A, Swied R, Khamis A, Elhoshy M. Study of the diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Merit Res J Med Med Sci.* 2019; 7(3): 112-118.

31. Macchia A, Rodriguez Moncalvo J, Kleinert M, Comignani P, Gimeno G, Arakaki D et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J.* 2012; 39(1): 51-58.

32. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sach s AP, Kirkels JH, Lammers JW et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(18): 1887-1894.

33. van Mourik Y, Rutten F, Bertens L, Cramer M, Lammers J, Gohar A et al. Clinical research study implementation of case-finding strategies for heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in the elderly with reduced exercise tolerance or dyspnea: A cluster randomized trial. *Am Heart J.* 2020; 220: 73-81.

34. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005; 331(7529): 1379.

C.Z.U.: 616.3-006.6-07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.34>

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR PRECANCEROASE GASTRICE (Reviul literaturii)

Adriana BOTEZATU, dr.șt.med., asist.univ.,

Elmira ANTOCI, doctorand,

Cezar ZAGORNEANU, student anul III,

Murad Muhamad AGBARIA, student anul VI,

Nicolae BODRUG, dr.hab.șt.med., prof.univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

Republica Moldova

adriana.botezatu@usmf.md

Rezumat.

Introducere: Decelarea și supravegherea atentă a pacienților cu leziuni precanceroase – gastrita cronică atrofică (GCA), metaplazia intestinală gastrică (MIG) și displazia epitelului mucoasei gastrice (DEMG) este o prioritate în vederea creșterii depistării precoce și, implicit, a scăderii mortalității și morbidității prin cancer gastric (CG). Scopul studiului prezent constă în elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind metodele de diagnostic ale GCA.

Material și metode: A fost efectuată căutarea studiilor eligibile în bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier) în perioada anilor 2000-2020.

Rezultate: Din 575 de articole care abordează tematica leziunilor precanceroase, 59 de articole au fost calificate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii: Există două abordări metodologice principale pentru evaluarea GCA: examenul non-invaziv serologic folosind markerii funcției gastrice și examenul invaziv, care necesită analize histologice ale probelor de biopsie prelevate pe parcursul endoscopiei digestive superioare, ultima constituind "standardul de aur" pentru stabilirea diagnosticului.

Cuvinte-cheie: gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală gastrică, displazia epitelului mucoasei gastrice, examen endoscopic, examen morfologic, examen serologic, Helicobacter pylori.

Summary. News in the diagnosis of gastric precancerous lesions.

Introduction: Detection and close monitoring of patients with precancerous lesions - chronic atrophic gastritis (GCA), gastric intestinal metaplasia (MIG) and gastric mucosal epithelial dysplasia (DEMG) is a priority to increase early detection and, implicitly, decrease mortality and mortality. by gastric cancer (GC). The aim of the present study is to develop a narrative synthesis of contemporary studies on GCA diagnostic methods.

Material and methods: Eligible studies were searched in the PubMed, Hinari, SpringerLink and Scopus (Elsevier) databases during the years 2000-2020.

Results: Out of 575 articles addressing the topic of precancerous lesions, 59 articles were qualified representative for the materials published on the topic of this synthesis article.

Conclusions: There are two main methodological approaches for GCA evaluation: non-invasive serological examination using gastric function markers and invasive examination, which requires histological analysis of biopsy samples taken during upper digestive endoscopy, the latter being the „gold standard” for diagnosis.

Keywords: chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia, dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa, endoscopic examination, morphological examination, serological examination, *Helicobacter pylori*.

Резюме. Новизна в диагностике предраковых поражений желудка.

Введение: Выявление и тщательный мониторинг пациентов с предраковыми поражениями - хроническим атрофическим гастритом (ХАГ), кишечной метаплазией желудка (КМЗ) и эпителиальной дисплазией слизистой оболочки желудка (ДСОЖ) является приоритетом для повышения раннего выявления и, косвенно, снижения смертности и смертности рак желудка (РЖ). Целью данного исследования является разработка нарративного синтеза современных исследований методов диагностики ХАГ.

Материалы и методы. В течение 2000-2020 годов проводилось изучение подходящих исследований в базах данных PubMed, Hinari, SpringerLink и Scopus (Elsevier).

Результаты: Из 575-ти статей, посвященных теме предраковых поражений, 59 статей были квалифицированным представителем материалов, опубликованных по теме данной сводной статьи.

Выводы: существует два основных методологических подхода к оценке GCA: неинвазивное серологическое исследование с использованием маркеров функции желудка и инвазивное исследование, которое требует гистологического анализа биоптатов, взятых во время эндоскопии верхних отделов пищеварения, последнее является «золотым стандартом» для диагностики.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия желудка, дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, серологическое исследование, *Helicobacter pylori*.

Abrevieri: AMG: atrofia mucoasei gastrice; CG: cancer gastric; DEMG: displazia epitelului mucoasei gastrice; EDS: endoscopia digestivă superioară; G: gastrina; GCA: gastrită cronică atrofică; HP: *Helicobacter pylori*; HP-IgG: anticorpi anti-*Helicobacter pylori*; MIG: metaplazie intestinală gastrică; OLGA: Operative Link on Gastritis Assessment; OLGIM: Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment; PG: pepsinogen; PGR: raportului PG-I/PG-II.

INTRODUCERE.

Cancerul gastric (CG) este unul dintre cele mai frecvente tumori maligne gastrointestinale la nivel mondial cu morbiditate și mortalitate ridicate. Cascada histopatologică pentru dezvoltarea CG de tip intestinal, numită și cascada Correa de carcinogeneză gastrică, este un proces în trepte: de la epitelul gastric normal la gastrită cronică non-atrofică, gastrită cronică atrofică (GCA), metaplazie intestinală gastrică (MIG), displazia epitelului mucoasei gastrice (DEMG) și CG [1, 2, 3, 4, 5]. Astfel, pacienții cu leziuni premaligne (GCA, MIG și DEMG) au un risc considerabil de a dezvolta CG, iar depistarea precoce a acestor leziuni este importantă pentru administrarea precoce a tratamentului și pentru screening-ul CG [3, 6, 7].

GCA, o etapă importantă în această secvență, se caracterizează prin pierderea glandelor gastrice și poate fi evaluată endoscopic, histologic și serologic [8, 9]. Endoscopia digestivă superioară (EDS) cu prelevarea biopsiei este „standardul de aur” pentru diagnosticul GCA, dar această procedură este invazivă, acuratețea biopsiei patologice depinde, în mare măsură, de selectarea locației și adâncimii mucoasei pentru prelevarea probei de țesut, iar obținerea mul-

tiplelor fragmente biopsice, deși este mai exactă, nu este întotdeauna disponibilă [2, 7 - 14].

Cu excepția diagnosticului endoscopic cu inspecție vizuală sau diagnosticului histologic folosind sistemele Sydney actualizat, OLGA și OLGIM pentru GCA sau MIG, pepsinogenii (PG) serici, denumiți și „biopsie serologică”, sunt biomarkeri de diagnostic non-invaziv pentru GCA [2, 6, 7, 15].

Concomitent cu creșterea severității atrofiei glandelor mucoasei din antrul și/sau corpul gastric, nivelele PG-I și PG-II se modifică corespunzător și rezultă într-o scădere a raportului PG-I/PG-II (PGR). Deși au fost sugerate diverse valori, $PG-I \leq 70$ ng/ml și $PGR \leq 3$ au fost acceptate pe scară largă pentru predicția GCA sau CG [6, 7, 10, 13, 15].

Scopul lucrării constă în elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind metodele de diagnostic ale leziunilor precanceroase gastrice.

MATERIAL ȘI METODE.

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink

și Scopus (Elsevier). După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre diagnosticul GCA.

REZULTATE.

Selectarea literaturii.

După procesarea informației identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 575 de articole, publicate în perioada anilor 2000-2020, care abordează tematica GCA. După analiza primară a titlurilor, 74 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 59 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Diagnosticul GCA.

Există două abordări metodologice principale pentru evaluarea GCA:

1. Examenul non-invaziv serologic folosind marcerii funcției gastrice: PG-I, PG-II sau raportul PG-I/PG-II (PGR) cu determinarea gastrinei 17 (G-17) și anticorpilor anti-Helicobacter pylori (HP-IgG).

2. Examenul invaziv – pe parcursul EDS se vor preleva probe de biopsie pentru analize histologice, ultima constituind ”standardul de aur” pentru stabilirea diagnosticului [2, 7 - 9, 13, 14].

Atât metoda non-invazivă (examen serologic), cât și metoda invazivă (examen endoscopic/histologic) pentru cuantificarea modificărilor gastrice atroifice oferă indicații privind riscul CG specific pentru pacient [14].

EDS și examenul histomorfologic.

Diagnosticul GCA poate fi stabilit numai prin examen histologic – una dintre metodele cheie și fiabile pentru detectarea modificărilor atroifice, inflamatorii și distructive ale mucoasei gastrice. EDS este esențială pentru examinarea mucoasei gastrice și pentru a obține multiple fragmente biopsice. Deși, diagnosticul endoscopic al GCA poate contribui la stratificarea riscului și screening-ul personalizat pentru CG, sensibilitatea endoscopiei convenționale în diagnosticarea GCA este de doar 42%, acuratețea biopsiei patologice depinde în mare măsură de experiența medicului în selectarea locației și adâncimii mucoasei pentru prelevarea probei de țesut, iar obținerea multiplelor fragmente biopsice, deși este mai exactă, nu este întotdeauna disponibilă [11, 12].

Există mai multe rapoarte despre relația dintre modificările endoscopice și histologice în GCA. Conform rezultatelor unui studiu, sensibilitatea și specificitatea endoscopiei convenționale cu lumină

albă pentru diagnosticarea atrofiei mucoasei gastrice (AMG), evaluată în baza diagnosticului histologic, au fost, respectiv, 61,5% și 57,7% în antru, 46,8% și 76,4% în corpul gastric [16]. Un studiu mai recent a relatat că leziunile vizibile endoscopic (endoscopie convențională cu lumină albă) au fost predictorii slabi pentru infecția cu HP sau pentru afecțiunile precanceroase gastrice: valorile predictive pozitive și negative au constituit, respectiv, 51,5% și 49,8% pentru HP, 33,3% și 72,3% pentru GCA metaplastică [17].

Endoscopia convențională cu lumină albă nu poate diagnostica și diferenția cu exactitate leziunile gastrice preneoplastice. Studiile clasice ale endoscopiei convenționale cu lumină albă au constatat că corelația dintre modificările histologice și endoscopice în diagnosticul și supravegherea leziunilor gastrice precanceroase rămâne departe de a fi satisfăcătoare. Depistarea leziunilor gastrice premaligne în practica zilnică se bazează în continuare pe evaluarea histologică a biopsiilor țintite (standardizate) obținute în timpul endoscopiei convenționale. Biopsiile nețintite trebuie obținute în special din antrum, incizura angulară și curbura mică a corpului gastric [1, 16, 18].

Cu toate acestea, studiile recente ale endoscopiei convenționale cu lumină albă de înaltă definiție au prezentat rezultate promițătoare. Pentru afecțiunile preneoplastice, metoda a avut o precizie globală de 88% pentru diagnosticul MIG cu o sensibilitate de 74,6% și specificitate de 94% [1, 19]. În două studii prospective multicentrice, precizia globală a acestei metode a fost de 88%, cu o specificitate de 98% pentru MIG, dar cu o sensibilitate scăzută – de 53-59%. Pentru diagnosticul leziunilor neoplastice, aceste două studii au arătat sensibilitate scăzută – 74% și 29%, respectiv, deși specificitatea era mai mare – 95% [1, 20, 21]. Endoscopia convențională cu lumină albă de înaltă definiție cu magnificație poate îmbunătăți aceste rezultate, însă astfel de date sunt prea rare pentru a trage concluzii definitive [1, 22].

Modificările morfologice ale mucoasei gastrice, infectate cu HP, pot fi identificate fiabil folosind endoscopia convențională cu magnificație în bandă îngustă, care poate prezice, de asemenea, severitatea histopatologică a GCA [23]. Exactitatea de diagnostic pentru determinarea mucoasei gastrice normale a fost de 0,87, pentru gastrita asociată infecției cu HP – de 0,65 și pentru AMG – de 0,88. Metoda a fost superioară testelor serologice pentru detectarea AMG: 0,88 și 0,74 (PGR<3; p<0,0001), 0,88 și 0,75 (PG-I<30 μg/l; p<0,0001) și endoscopiei în lumină albă cu magnificație (0,88 și 0,81; p<0,0001) [24].

Endoscopia în bandă îngustă de generația a doua oferă rezultate mai exacte și crește considerabil randamentul de diagnostic a leziunilor premaligne gastrice

avansate (MIG, DEMG) și a CG precoce, comparativ cu endoscopia convențională cu lumină albă de înaltă definiție [1, 21, 25, 26, 27]. Dacă specificitatea pentru MIG și CG au fost similare, atunci sensibilitatea pentru MIG (92% vs. 59%) și pentru CG (100% vs. 29%) au fost mult mai mari la endoscopia în bandă îngustă de generația a doua [1, 21]. Endoscopia cu magnificație în bandă îngustă permite evaluarea pattern-ului mucoasei gastrice și pattern-ului microvascular a leziunilor gastrice, este utilă în diagnosticarea și diferențierea leziunilor focale ale mucoasei gastrice și în facilitarea direcționării locațiilor de prelevare a biopatelor [1, 25, 26]. Biopsiile țintite sau biopsiile de cartografiere la endoscopia în bandă îngustă au avut un randament de 2 ori mai mare în depistarea MIG la pacienții cu risc crescut pentru CG, comparativ cu biopsiile ghidate de endoscopia convențională cu lumină albă de înaltă definiție [1, 27].

Cu toate acestea, EDS este un instrument de diagnostic invaziv subiectiv, care necesită echipamente costisitoare, o experiență profesională considerabilă și nu este potrivită pentru screening-ul bazat pe populație a CG [28].

Examenul serologic.

Din 2003 se discută panoul serologic GastroPanel®, care determină 4 biomarkeri în serul sangvin (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) și este conceput pentru a oferi informații despre structura și funcția mucoasei gastrice. Pe lângă faptul că indică caracterul funcțional sau structural al leziunii, GastroPanel® este capabil să determine localizarea acesteia – antrul sau corpul gastric. Domeniile majore de utilizare a panoului serologic sunt: 1) diagnosticul de primă linie la pacienții cu simptome dispeptice și 2) screening-ul persoanelor asimptomatice pentru riscul de CG (HP și GCA). Aceasta este o metodă promițătoare non-invazivă și utilă pentru diagnosticarea GCA, cu capacitatea de a diagnostica și a localiza diferite grade de atrofie. Mai multe studii au confirmat utilitatea testului GastroPanel® ca ”biopsie serologică” în evaluarea non-invazivă a GCA la pacienții cu dispepsie, iar procedurile sau deciziile terapeutice sunt luate în baza acestor rezultate [28 - 33].

Rezultatele testului GastroPanel® sunt interpretate de un software special (GastroSoft®), optimizat pentru utilizarea clasificării gastritei conform sistemului actualizat Sydney, cu interpretarea rezultatelor în cinci categorii de diagnostic, care reflectă morfologia gastrică: 1) mucoasă gastrică normală, 2) gastrită cronică non-atrofică (HP), 3) GCA antrală, 4) GCA corporeală și 5) GCA în antrum și corp (pangastrită atrofică) [4, 28, 31 - 33]. Pentru infecția cu HP, cu trei rezultate posibile: a) infecție cu HP activă (HP-IgG>30 unități imunofermentative cu toți ceilalți mar-

cheri într-un interval normal), deși o infecție activă și continuă cu HP poate provoca o reacție inflamatorie severă cu niveluri serice crescute ale oricăruia sau tuturor celor trei biomarkeri, b) eradicarea cu succes a HP (normalizarea valorilor celor trei markeri cu o întârziere de câteva săptămâni, iar nivelul HP-IgG poate rămâne ridicat pentru o perioadă mai lungă de timp) și c) eradicare eșuată a HP (nivele ușor ridicate ale HP-IgG, PG-II și/sau G-17 – semn al unui proces inflamator continuu) [4, 28, 31 - 33].

Determinarea nivelurilor de PG-I și PG-II în serul sangvin și a valorii PGR este utilizată ca metodă de screening pentru detectarea GCA și a CG. Sensibilitatea și specificitatea acestei metode sunt relativ mici (84,6% și 73,5%, respectiv) [2, 6, 7, 9, 13, 14]. Testele serologice pentru acești biomarkeri sunt non-invazive, costurile reduse și convenabile, comparativ cu testele non-serologice, cum ar fi EDS și investigațiile histologice [13- 15, 20, 29, 30].

PG serice (PG-I și PG-II) sunt proenzime ale pepsinei, o endoprotează prezentă în sucii gastrici. PG-I este secretat exclusiv de celulele principale și celulele mucoase ale glandelor fundice și corpului gastric, iar PG-II este secretat de toate glandele gastrice și de glandele proximale ale mucoasei duodenale (glandele Brunner). Doar 1% din PG secretați în lumenul gastric pătrund în circulația sangvină și sunt detectați în ser. G-17 este secretată de celulele G din partea pilorică a antrului gastric și la o rată mai mică de celulele G din duoden. Funcția principală a G-17 este de a stimula secreția acidului gastric de către celulele parietale ale corpului gastric, precum și pentru a crește motilitatea antrului gastric. Astfel, nivelurile serice de PG, în primul rând combinația PG-I și PGR, cu sau fără determinarea G-17 și HP-IgG, pot fi utilizate pentru a reflecta aspectele morfologice, starea funcțională (secretorie) a mucoasei gastrice și a prezice dezvoltarea CG [2, 4, 6 - 10, 13 - 15, 28, 31 - 34].

Capacitatea de secreție a mucoasei gastrice este, de obicei, intactă în cazul în care nu există nicio infecție sau o infecție acută cu HP [34]. Nivelele PG-I și PGR scad în GCA a corpului gastric și în GCA multifocală, dar rămân într-un interval normal în toate celelalte condiții. Această reducere este progresivă și corelează strâns cu severitatea GCA. Elevarea nivelului PG-II reflectă inflamația mucoasei, cele mai mari valori fiind detectate în gastrita non-atrofică asociată infecției cu HP [28, 31, 33, 35]. Valoarea G-17 este mai mare în GCA corporeală, determinată de hipo- sau aclorhidrie. Același lucru este valabil și pentru situația în care producția de acid este inhibată de utilizarea prelungită a inhibitorilor pompei de protoni. Când mucoasa antrală este atrofiată și celulele G dispar, secreția G-17 rămâne foarte scăzută, chiar și

după stimularea cu proteine, metodă care crește performanța acestui test. În GCA corporeală și antrală, PG-I, PG-II și G-17 sunt substanțial reduse [28, 31, 33, 36]. Cu toate acestea, din cauza sensibilității scăzute a testului G-17 savanții nu recomandă folosirea separată a nivelului seric de G-17 pentru screening-ul de detectare a GCA antrale, dar numai în combinație cu PG serice și HP-IgG [36].

Așadar, pierderea celulelor glandulare din mucoasa gastrică în GCA induce modificări funcționale semnificative. Atrofia în antrul gastric reduce secreția G-17, iar atrofia în corpul gastric scade nivelurile de PG-I și PGR. PG-II, fiind sintetizat în toate glandele gastrice, scade la pacienții cu GCA multifocală [33, 37].

Deși au fost sugerate diverse valori, $PG-I \leq 70$ ng/ml și $PGR \leq 3$ au fost acceptate pe scară largă pentru predicția GCA sau CG [6, 7, 13, 15, 34]. O revizuire sistematică și meta-analiză recentă a relevat sensibilitatea și specificitatea valorilor-prag ($PG-I \leq 70$ ng/ml și $PGR \leq 3$) pentru diagnosticarea GCA (0,59 și 0,89, respectiv) și pentru diagnosticarea CG (0,59 și 0,73, respectiv). Având în vedere specificitatea ridicată, non-invazivitatea și interpretarea ușoară, PG serice au potențial de screening pentru GCA sau CG [34].

O revizuire sistematică și meta-analiză, care a inclus 31 de studii cu 1.520 de pacienți cu CG și 2.265 de pacienți cu GCA a evaluat semnificația PG serice în screening-ul CG și GCA. Sensibilitatea sumară și specificitatea sumară pentru screening-ul CG au fost 0,69 și 0,73, iar pentru screening-ul GCA – 0,69 și 0,88, respectiv. Analiza subgrupurilor a constatat că utilizarea combinației nivelului PG-I și valorii PGR pentru screening-ul CG a crescut sensibilitatea (0,70) și specificitatea (0,79), comparativ cu utilizarea separată a concentrației PG-I – 0,55 și 0,79, respectiv. Pentru screening-ul GCA, utilizarea combinației nivelului PG-I și valorii PGR a crescut sensibilitatea (0,79) și specificitatea (0,89), comparativ cu utilizarea separată a valorii PGR (0,69 și 0,84, respectiv) și utilizarea separată a concentrației PG-I (0,46 și 0,93, respectiv). Astfel, PG serice au un potențial mare ca instrument de screening non-invaziv, bazat pe populație, în CG și GCA [5, 38, 46, 47].

Testul non-invaziv GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului histologic și trebuie utilizat pentru a diferenția cu precizie înaltă subiecții cu mucoasa gastrică sănătoasă și cei cu leziuni ale mucoasei gastrice. Testul este un instrument de încredere pentru diagnosticul GCA, care trebuie utilizat ca primă linie pentru diagnosticul și screening-ul persoanelor sau populației cu risc înalt pentru CG [50 - 52].

Cu toate acestea, autorii unui studiu, publicat în 2014, au concluzionat că panoul serologic nu este suficient de exact pentru diagnosticul GCA și utilizarea

sa sistematică în practica clinică nu poate fi recomandată [53]. Mai mult, ghidurile Societăților de Gastroenterologie naționale, de asemenea, consideră că deși biomarkerii ajută la depistarea pacienților cu GCA, nu există dovezi suficiente pentru a susține utilizarea lor în screening-ul populației. Endoscopia de înaltă definiție combinată cu prelevarea probelor pentru biopsie și examenul histopatologic este cel mai bun test pentru detectarea și stratificarea cu acuratețe a riscului GCA și MIG. Cu toate acestea, nu există dovezi suficiente pentru a susține screening-ul endoscopic la o populație cu risc scăzut de CG, dar supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani trebuie oferită pacienților cu GCA și MIG extinse [5].

Compararea examenelor endoscopic/histomorfologic și serologic.

Rapoartele despre valoarea endoscopiei pentru diagnosticul GCA este încă controversat. Cu toate acestea, metoda endoscopică, examenul histologic și testele serologice de diagnostic a GCA corelează relativ bine [54, 55]. Valoarea PGR separat și în combinație cu PG-I scad semnificativ ($p < 0,001$) concomitent cu creșterea gradului de AMG și valoarea-prag de distincție între prezența și absența GCA endoscopice a fost de 3,0-3,2 [54].

Nivelul seric de PG se corelează bine cu constatările anormale ale EDS. PGR a fost invers corelat cu GCA (transparența vaselor sangvine cu o linie de demarcație – bordura atrofică) și MIG (pete albicioase cu sau fără leziuni hiperemice deprimite) ($p < 0,001$) [56]. Valoarea PGR separat și în combinație cu nivelul seric de PG-I corelează invers semnificativ statistic cu sistemele de stadializare OLGA și OLGIM [1, 14, 57, 58, 59] și aceste diferențe au fost mai pronunțate în stadiile cu risc înalt (OLGA/OLGIM III-IV) [57, 58]. Așadar, mai multe studii au demonstrat că stadializarea histologică și stratificarea serologică au roluri similare importante pentru predicția AMG, iar stadializarea GCA, inclusiv sistemele OLGA și OLGIM, combinate cu nivelurile serice de PG, pot furniza informații importante pentru evaluarea riscului AMG și MIG. Nivelul seric de PG-I și valoarea PGR, în special PGR, sunt marcheri valoroși ai modificărilor mucoasei gastrice. Mai mult, nivelul G-17 și nivelurile PG serice pot oferi date clinice importante în identificarea zonei de atrofie [57]. Cu toate acestea, sensibilitatea și specificitatea constatărilor endoscopice și rezultatelor serologice pentru diagnosticul GCA nu sunt înalte, iar diagnosticul histologic are unele limitări. Astfel, având în vedere limitările acestor trei metode, pentru a ameliora precizia diagnosticului GCA este necesară o evaluare multifactorială [54]. Prin urmare, pentru predicția exactă a riscului de CG în practica clinică, stadializa-

rea GCA, inclusiv sistemele OLGA și OLGIM, trebuie combinată cu valorile PG serice [57].

CONCLUZII.

1. Există două abordări metodologice principale pentru evaluarea gastritei cronice atrofice: 1) examenul non-invaziv serologic folosind markerii funcției gastrice (pepsinogenii serici I, II și raportul pepsinogen I/II cu determinarea gastrinei 17 și anticorpilor anti-*Helicobacter pylori*); 2) examenul invaziv, care necesită analize histologice ale probelor de biopsie prelevate pe parcursul endoscopiei digestive superioare, ultima constituind ”standardul de aur” pentru stabilirea diagnosticului.

2. Endoscopia convențională cu lumină albă și cu definiție înaltă oferă un spectru larg de sensibilitate (42,4-80%) și specificitate (67-100%) în detectarea metaplaziei intestinale gastrice. Endoscopia cu bandă îngustă în mod constant a demonstrat o sensibilitate îmbunătățită de aproximativ 70-89%. Totuși specificitatea a variat considerabil – între 58% și 93%. Endoscopia cu magnificație cu sau fără bandă îngustă/cromoendoscopie are o sensibilitate (80-94%) și specificitate (93-100%) semnificativ mai mari.

3. Utilizarea biomarkerilor serici în diagnosticarea leziunilor premaligne gastrice prezintă o alternativă atractivă pentru endoscopie cu examen histopatologic al specimenelor de biopsie gastrică. Multiple revizuirii sistematice și meta-analize, studii de cohortă și de caz-control susțin utilizarea raportului pepsinogenelor I/II separat sau în combinație cu nivelul seric al pepsinogenului I pentru definiția serologică a gastritei cronice atrofice.

4. Testul non-invaziv GastroPanel® corelează puternic cu rezultatele examenului histologic și trebuie utilizat pentru a diferenția cu precizie înaltă subiecții cu mucoasa gastrică sănătoasă și cei cu leziuni ale mucoasei gastrice. Testul este un instrument de încredere pentru diagnosticul gastritei cronice atrofice, care trebuie utilizat ca primă linie pentru diagnosticul și screening-ul persoanelor sau populației cu risc înalt pentru cancer gastric.

Declarația de conflict de interes: niciun conflict de interes.

BIBLIOGRAFIE.

1. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. et al. *Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019*. *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365-388.

2. Valdes-Socin H., Leclercq P., Polus M., Rohmer V., Beckers A., Louis E. *Chronic autoimmune gastritis:*

a multidisciplinary management. *Rev Med Liege*. 2019; 74(11): 598-605.

3. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. *Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding*. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 11(9): 665-678.

4. Syrjänen K., Eskelinen M., Peetsalu A., Sillakivi T., Sipponen P., Härkönen M. et al. *GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for Helicobacter pylori Infection and Its Clinical Sequelae*. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019; 39(3): 1091-1104.

5. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M. et al. *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma*. *Gut*. 2019; 68(9): 1545-1575.

6. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. *Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: Protocol for a systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4): e14240.

7. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. *Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy*. *J Clin Med*. 2019; 8(5): E657.

8. Rodriguez-Castro K., Franceschi M., Noto A., Miraglia C., Nouvenne A., Leandro G. et al. *Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis*. *Acta Biomed*. 2018; 89(8-S): 88-92.

9. Lahner E., Zagari R., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P. et al. *Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]*. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(12): 1621-1632.

10. Su W., Zhou B., Qin G., Chen Z., Geng X., Chen X. et al. *Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: Association with nutritional and metabolic status in healthy people*. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(20): e10820.

11. Zhang Y., Li F., Yuan F., Zhang K., Huo L., Dong Z. et al. *Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence*. *Dig Liver Dis*. 2020 [Epub ahead of print].

12. Jin E., Chung S., Lim J., Chung G., Lee C., Yang J. et al. *Training Effect on the Inter-observer Agreement in Endoscopic Diagnosis and Grading of Atrophic Gastritis according to Level of Endoscopic Experience*. *J Korean Med Sci*. 2018; 33(15): e117.

13. Korstanje A., den Hartog G., Biemond I., Lamers C. Chapter III. *The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient*. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37 Suppl. 236: 37-45 (modified version).

14. Mescoli C., Gallo Lopez A., Taxa Rojas L., Jove Oblitas W., Fassan M., Rugge M. *Gastritis staging as a clinical priority*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30(2): 125-129.

15. Cha J.H., Jang J.S. *Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm*. *Korean J Intern Med*. 2018 [Epub ahead of print]

16. Eshmuratov A., Nah J., Kim N., Lee H., Lee H., Lee B. et al. *The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy*. Dig Dis Sci. 2010; 55(5): 1364-1375.
17. Lahner E., Esposito G., Zullo A., Hassan C., Carabotti M., Galli G. et al. *Gastric precancerous conditions and Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with or without endoscopic lesions*. Scand J Gastroenterol. 2016; 51(11): 1294-1298.
18. Huang R.J., Choi A.Y., Truong C.D., Yeh M.M., Hwang J.H. *Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions*. Gut Liver. 2019; 13(6): 596-603.
19. Panteris V., Nikolopoulou S., Lountou A., Triantafyllidis J. *Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014; 26(6): 594-601.
20. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Lage J., Abrantes D., Coimbra M., Esposito G. et al. *A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions*. Endoscopy. 2016; 48(8): 723-730.
21. Ang T., Pittayanon R., Lau J., Rerknimitr R., Ho S., Singh R. et al. *A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015; 27(12): 1473-1478.
22. Anagnostopoulos G., Yao K., Kaye P., Fogden E., Fortun P., Shonde A. 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.
23. Tongtawee T., Kaewpitoon S., Kaewpitoon N., Dechsukhum C., Loyd R., Matrakool L. *Correlation between Gastric Mucosal Morphologic Patterns and Histopathological Severity of Helicobacter pylori Associated Gastritis Using Conventional Narrow Band Imaging Gastroscopy*. Biomed Res Int. 2015; 2015: 808505.
24. White J., Sami S., Reddiar D., Mannath J., Ortiz-Fernández-Sordo J., Beg S. et al. *Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology*. Scand J Gastroenterol. 2018; 53(12): 1611-1618.
25. Ang T., Fock K., Teo E., Tan J., Poh C., Ong J. et al. *The diagnostic utility of narrow band imaging magnifying endoscopy in clinical practice in a population with intermediate gastric cancer risk*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012; 24(4): 362-367.
26. Uedo N., Ishihara R., Iishi H., Yamamoto S., Yamamoto S., Yamada T. et al. *A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy*. Endoscopy. 2006; 38(8): 819-824.
27. Buxbaum J., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M., Lane C., Dias-Silva D., Sahakian A. et al. *Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial*. Gastrointest Endosc. 2017; 86(5): 857-865.
28. Syrjänen K. *Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) and Slow-Release L-cysteine (Acetium® Capsule): Rationale for the Primary Prevention of Gastric Cancer*. EC Gastroenterology and Digestive System. 2017; 3(6): 172-192.
29. Wang X., Ling L., Li S., Qin G., Cui W., Li X. et al. *The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis*. Medicine (Baltimore). 2016; 95(18): e3599.
30. Dong Z., Zhang X., Chen X., Zhang J. *Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study*. Clin Lab. 2019; 65(12) [Epub ahead of print].
31. Syrjänen K. *Serological Biomarker Panel (GastroPanel®): A Test for Non-Invasive Diagnosis of Dyspeptic Symptoms and for Comprehensive Detection of Helicobacter pylori Infection*. Biomark J. 2017; 3: 1.
32. Loor A., Dumitrașcu D. *Helicobacter pylori Infection, Gastric Cancer and Gastropanel*. Rom J Intern Med. 2016; 54(3): 151-156.
33. Syrjänen K., Eronen K. *Serological Testing in Management of Dyspeptic Patients and in Screening of Gastric Cancer Risks*. J Gastrointest Disord Liver Func. 2016; 2(2): 84-88.
34. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. *Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy*. J Clin Med. 2019; 8(5): E657.
35. Giroux V., Rustgi A. *Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence*. Nat Rev Cancer. 2017; 17(10): 594-604.
36. Leja M., Kupcinkas L., Funka K., Sudraba A., Jonaitis L., Ivanauskas A. et al. *Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy*. Adv Med Sci. 2011; 56(2): 145-150.
37. McNicholl A., Forné M., Barrio J., De la Caba C., González B., Rivera R. et al. *Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014; 26(9): 941-948.
38. Huang Y., Yu J., Kang W., Ma Z., Ye X., Tian S. et al. *Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One. 2015; 10(11): e0142080.
39. Sugano K., Tack J., Kuipers E., Graham D., El-Omar E., Miura S. et al. *Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis*. Gut. 2015; 64(9): 1353-1367.
40. Mardh E., Mardh S., Mardh B., Borch K. *Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses*. Clin Chim Acta. 2002; 320(1-2): 17-27.
41. Weck M., Brenner H. *Association of Helicobacter pylori infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition*. Int J Cancer. 2008; 123(4): 874-881.
42. Broutet N., Plebani M., Sakarovich C., Sipponen P., Mégraud F. *Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics*. Br J Cancer. 2003; 88(8): 1239-1247.
43. Loong T., Soon N., Nik Mahmud N., Naidu J., Rani R., Abdul Hamid N. et al. *Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus*. Biomed Rep. 2017; 7(5): 460-468.

44. Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Baghaee M., Sephehrimaneh M., Hojati A. *Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/III ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer*. *Biomol Concepts*. 2019; 10(1): 82-90.
45. Noah D., Assoumou M., Bagnaka S., Ngaba G., Alonge I., Paloheimo L. et al. *Assessing GastroPanel serum markers as a non-invasive method for the diagnosis of atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection*. *Open J Gastroenterol*. 2012; 2(3): 113-118.
46. Syrjänen K. *A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis*. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016; 36(10): 5133-5144.
47. Brenner H., Rothenbacher D., Weck M. *Epidemiologic findings on serologically defined chronic atrophic gastritis strongly depend on the choice of the cutoff-value*. *Int J Cancer*. 2007; 121(12): 2782-2786.
48. Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevets S.M., Mostovov A.N., Mernova V.P., Polyakova M.B. *Invasive and non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis: a comparative study*. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(3): 297-301.
49. Korstanje A., den Hartog G., Biemond I., Lamers C. *The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature*. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2002; 37 Suppl 236: 22-26.
50. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. *Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome*. *EMJ Gastroenterol*. 2017; 6(1): 75-82.
51. Zagari R., Rabitti S., Greenwood D., Eusebi L., Vestito A., Bazzoli F. *Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(7): 657-667.
52. Iijima K., Abe Y., Kikuchi R., Koike T., Ohara S., Sipponen P. et al. *Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach*. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(7): 853-859.
53. McNicholl A., Forné M., Barrio J., De la Caba C., González B., Rivera R. et al. *Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(9): 941-948.
54. Lee J., Kim N., Lee H., Oh J., Kwon Y., Choi Y. et al. *Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis*. *J Cancer Prev*. 2014; 19(1): 47-55.
55. Al-Nuaimya W.M., Faisalb H.M. *Endoscopical and Histopathological Interpretation of Gastritis in Nineveh Province*. *Ann Coll Med Mosul* 2019; 41(1): 28-35.
56. Lee S.P., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S. *Link between Serum Pepsinogen Concentrations and Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings*. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(5): 796-802.
57. Wang X., Lu B., Meng L., Fan Y., Zhang S., Li M. *The correlation between histological gastritis staging - ,OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China*. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(8): 822-827.
58. Ruge M., Genta R., Graham D., Di Mario F., Vaz Coelho L., Kim N. et al. *Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment*. *Gut*. 2016; 65(5): 721-725.
59. Daugule I., Sudraba A., Chiu H., Funka K., Ivanauskas A., Janciauskas D. et al. *Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(4): 302-307.