

## LEZIUNILE PRECANCEROASE GASTRICE: DEFINIȚIE, CLASIFICARE, EPIDEMIOLOGIE

**Adriana BOTEZATU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Deși în ultimul secol incidența cancerului gastric a scăzut semnificativ, maladia este încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial. În cele mai recente statistici globale de cancer, afecțiunea ocupă al 5-lea loc după incidență (8% din numărul total de cancere) și reprezintă a 2-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2%. Chiar dacă depistarea la timp și tratamentul timpuriu sunt posibile, majoritatea cazurilor de cancer gastric sunt diagnosticate în stadiu avansat, ceea ce duce la o rată de supraviețuire la cinci ani de 20-30%. Din acest motiv, evidențierea grupelor de risc pentru dezvoltarea cancerului gastric (pacienții cu leziuni precanceroase – gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală gastrică, displazia epitelului mucoasei gastrice) și supravegherea atentă a acestora este o prioritate în vederea creșterii depistării timpurii și, implicit, a scăderii morbidității și a mortalității provocate de această maladie. Prevalența gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 9,0%, iar în zonele cu incidență ridicată – de la 33% până la 84%. Prevalența metaplaziei intestinale gastrice variază foarte mult – de la 3,4% până la 29,6%, iar cea a displaziei epitelului mucoasei gastrice este de 1,4-5,8%. Astfel, datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile cu vârsta ale gastritei cronice atrofice, metaplaziei intestinale gastrice și displaziei epitelului mucoasei gastrice sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii.

**Cuvinte-cheie:** gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală, displazia epitelului mucoasei gastrice, atrofie, examen endoscopic, examen morfologic, *Helicobacter pylori*

### Summary

#### **Gastric precancerous lesions: definition, classification, epidemiology**

Although the incidence of gastric cancer has decreased significantly in the last century, the disease is still one of the leading causes of death from cancer worldwide. In the latest global cancer statistics, the disease ranks fifth by incidence (8% of the total number of cancers) and is the second leading cause of cancer death in both sexes. In Romania, gastric cancer is the sixth malignant localization in both sexes, with an incidence of 5,2%. Even if early detection and treatment are possible, most cases of gastric cancer are diagnosed at an advanced stage, resulting in a 5-year survival rate of 20-30%. For this reason, the detection of risk groups for the development of gastric cancer (patients with precancerous lesions – chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia, dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa) and their close monitoring is a priority to increase early detection and, consequently, de-

crease mortality and morbidity of this disease. The prevalence of chronic atrophic gastritis varies from 0% to 9%, and in areas with high incidence – from 33% to 84%. The prevalence of gastric intestinal metaplasia varies greatly – from 3,4% to 29,6%, and the prevalence of gastric mucosal epithelial dysplasia is 1,4-5,8%. Thus, epidemiological data on the prevalence, incidence and age trends of chronic atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia and dysplasia of the epithelium of the gastric mucosa are inhomogeneous due to methodological differences between studies.

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

### Резюме

#### **Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: определение, классификация, эпидемиология**

Хотя заболеваемость раком желудка значительно снизилась за последнее столетие, эта болезнь по-прежнему является одной из основных причин смерти от рака во всем мире. В последней мировой статистике по раку он занимает пятое место по заболеваемости (8% от общего числа раковых заболеваний) и является 2-й по значимости причиной смерти от рака у обоих полов. В Румынии рак желудка является 6-й злокачественной локализацией у обоих полов с частотой 5,2%. Даже если возможно раннее выявление и лечение, большинство случаев рака желудка диагностируется на поздней стадии, в результате 5-летняя выживаемость составляет 20-30%. По этой причине выявление групп риска по развитию рака желудка (на пациентов с предраковыми заболеваниями желудка – хронический атрофический гастрит, желудочная метаплазия кишечника, дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка) и их тщательный мониторинг является приоритетом для повышения раннего выявления и, следовательно, снижается смертность и заболеваемость. Распространенность хронического атрофического гастрита колеблется от 0% до 9,0%, а в районах с высокой заболеваемостью – от 33% до 84%. Распространенность кишечной метаплазии желудка сильно варьирует – от 3,4% до 29,6%, а распространенность дисплазии эпителия слизистой желудка – 1,4-5,8%. Таким образом, эпидемиологические данные о распространенности, заболеваемости и возрастных тенденциях хронического атрофического гастрита, желудочной метаплазии кишечника и дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка

неоднородны из-за методологических различий между исследованиями.

**Ключевые слова:** хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия, атрофия, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, *Helicobacter pylori*

## Introducere

Leziunile precanceroase sunt afecțiuni obișnuite necanceroase, asociate cu un risc crescut de a se transforma în cancer, în special dacă nu sunt tratate [1]. *Gastrita cronică atrofică* (GCA) este o afecțiune inflamatorie cronică, caracterizată prin pierderea structurilor glandulare gastrice, care sunt înlocuite cu țesut conjunctiv (atrofie nemetaplastică) sau prin structuri glandulare necorespunzătoare pentru localizare – celule intestinale (atrofie metaplastică) [2, 3, 5, 7].

*Metaplazia intestinală gastrică* (MIG) reprezintă înlocuirea epitelului superficial, foveolar și glandular în mucoasa gastrică corporeală și/sau antrală cu epiteliu intestinal. *Displazia epitelului mucoasei gastrice* (DEMG) este o leziune precanceroasă directă, cu o combinație de trei anomalii morfologice de bază: atipie epitelială fără dovezi de invazie tisulară (variație în dimensiune, formă și orientarea celulelor epiteliale), pierderea angajamentului epitelial nativ și o arhitectură glandulară dezorganizată [2–5, 7].

Articolul, fiind parte integrantă dintr-un proiect (*Manifestările clinice, serologice și morfologice la pacienții cu gastrită cronică atrofică*) pentru teza de doctor în științe medicale, are ca **scop** elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane la nivel internațional privind definiția, clasificarea și epidemiologia leziunilor precanceroase gastrice.

## Materiale și metode

După procesarea informației din bazele de date *PubMed*, *Hinari* și *SpringerLink*, conform criteriilor de căutare după cuvintele-cheie *gastrită cronică atrofică*, *metaplazie intestinală*, *displazie*, *cancer gastric*, *H. pylori*, au fost găsite 625 de articole integrale privind leziunile precanceroase gastrice. Bibliografia finală conține 43 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

## Rezultate și discuții

Definiția actuală a atrofiei mucoasei gastrice include două fenotipuri diferite: 1) dispariția evidentă a unităților glandulare asociate cu expansiuni (fibrotice) ale laminei propria – masă glandulară redusă fără modificări ale epitelului original (GCA nemetaplastică) și 2) înlocuirea metaplastică a glandelor native cu glande cu un nou aranjament celular (metaplazie

intestinală și/sau metaplazie pseudopilorică – GCA metaplastică) [6, 8].

În conformitate cu sistemul *Sydney* actualizat, gastrita cronică atrofică este clasificată în funcție de severitate: GCA *lipsește*, GCA *ușoară* (atrofie antrală gastrică), GCA *moderată* (extindere la curbură mică de la mijlocul corpului gastric) și GCA *severă* (pan-gastrită) [3, 9, 10].

Există câteva sisteme de clasificare pentru MIG [11, 12], însă cea mai utilizată și utilă a fost făcută de Jass și Filipe în 1981 [11]. Conform acestor savanți, MIG poate fi clasificată histologic în *completă* (tip I – enterică) și *incompletă* (tip II – colonică). O caracteristică a MIG complete este detectarea celulelor caliciforme (goblet), celulelor Paneth și celulelor absorbante ale epitelului intestinului subțire în epitelul mucoasei gastrice. În contrast, în MIG incompletă epitelul gastric este aproape în întregime compus din celule ale intestinului gros (celule caliciforme și neabsorbante columnare) [2, 7, 13, 15, 16, 17].

Mai recent, a fost descris al treilea model de MIG, cunoscut sub numele de *SPEM* (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia) – metaplazia ce exprimă polipeptida spasmolitică. Acest tip de MIG reprezintă un răspuns fiziologic de vindecare a leziunii acute, însă în cazul prejudiciului persistent și inflamației cronice, aceste linii metaplastice reparative pot evolua în leziuni preneoplazice sau displazice mai proliferative și de autoreînnoire, care pot predispuce la dezvoltarea cancerului gastric (CG). *SPEM*, observată în corpul gastric sau la joncțiunea corp – antru, este puternic asociată cu infecția cu *Helicobacter pylori* (*HP*) și CG timpuriu, este un important precursor al adenocarcinomului gastric și poate reprezenta o altă cale, până la neoplazie gastrică [2, 3, 7, 13, 14, 17]. *SPEM* este o leziune precanceroasă, care apare mai devreme, este mai frecventă decât MIG în mucoasa gastrică adiacentă CG [4, 7, 15, 17] și poate avansa direct spre adenocarcinom gastric de tip intestinal sau indirect, prin intermediul MIG [3, 13].

Clasificarea internațională Padova a DEMG, definită în prezent "neoplazie intraepitelială" sau "neoplazie gastrică neinvazivă", distinge: *negativ* pentru DEMG; *indefinit* pentru DEMG; DEMG (neoplazie neinvazivă) de *grad scăzut* și DEMG de *grad înalt* [18, 19].

## Epidemiologie

Date epidemiologice despre incidența și prevalența infecției cu *HP*, GCA, MIG și DEMG în diferite părți ale lumii sunt puține, în special din studii la nivel populațional. Aceste leziuni sunt dificil de evaluat din cauza faptului că rămân adesea asimptomatice din punct de vedere clinic, pot fi depistate doar prin

endoscopie digestivă superioară (EDS), cu examenul histologic al biopitelor, și, parțial, din cauza prelevării inadecvate a probelor de țesut pentru biopsie. În plus, este greu de comparat rezultatele existente, din cauza diferențelor metodologice dintre studii privind eșantioanele incluse, definiția și criteriile de diagnostic utilizate [9, 11, 20, 21].

#### **Prevalența infecției cu *Helicobacter pylori***

Infecția cu *HP* este cea mai frecventă infecție cronică din lume, foarte răspândită în populația generală și cu un trend descendent în ultimii ani în multe țări ale lumii: prevalența infecției cu *HP* s-a redus cu 19-28% într-o perioadă de 10-21 de ani [3, 10, 22, 23, 24]. Infecția este întâlnită la peste 50% (de la 5% până la 80%) din populația globului [3, 10, 22, 23] și este frecvent legată de nivelul social-economic: o prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare (85-90%) și mai redusă în țările dezvoltate (30-35%) [3, 10, 22, 24, 25].

O serie de analize sistematice și metaanalize publicate în ultimii ani au indicat cea mai mică rată de prevalență a infecției cu *HP* în Oceania (24,4%), cea mai mare – în Africa (79,1%) și o rată globală de recurență anuală a *HP* de 4,3% [24]. În Europa de Est, prevalența în rândul adulților constituie 70%, în Europa de Vest – 30-50% [26, 27], în America Latină – 85,5-89,1% [27], cu potențialul de a varia semnificativ în interiorul aceleiași țări [26, 27]. *HP* infectează persoanele în timpul copilăriei și, de obicei, persistă pe tot parcursul vieții în absența terapiei eficiente de eradicare [10, 22, 23].

Prevalența GCA la nivel mondial crește concomitent cu vârsta, tinde să fie ușor mai frecventă la bărbați, prezintă diferențe geografice și etnice considerabile și este corelată cu prevalența gastritei cronice asociate cu *HP*, în special a tulpinilor virulente CagA [9, 22, 28, 29]. Prevalența GCA este, de obicei, stabilită folosind EDS și determinarea pepsinogenelor (PG) serice. În populațiile occidentale, prevalența GCA variază de la 0% până la 9,0%, în funcție de vârstă – indici mai mici decât cei raportați în studiile histologice [5, 11, 21, 30]. Cercetările efectuate în zonele cu incidență ridicată (Japonia, China) au prezentat o prevalență a GCA cuprinsă între 33% și 84% [5, 21, 30]. Ratele mai mari din țările asiatice pot fi justificate prin riscul mai mare de CG în aceste zone și prin definiția diferită în diagnosticul GCA între țările occidentale și cele asiatice. În țările asiatice, diagnosticul GCA a inclus toate leziunile atrofile, indiferent de localizarea în mucoasa gastrică (antru și/sau corp), iar în majoritatea studiilor efectuate în statele occidentale, diagnosticarea GCA a inclus doar pacienții cu atrofia mucoasei corpului gastric (GCA limitată la corpul gastric sau GCA multifocală) [2, 9].

Studiile serologice realizate în diferite regiuni ale lumii au raportat o prevalență a GCA de până la 27%. Conform unei analize sistematice a literaturii de specialitate, prevalența la nivel mondial, determinată în baza examenelor serologice, a constituit 23,9% în populația generală și 27,0% în loturile selectate, iar în baza examenelor histologice a biopsiilor – 33,4% și, respectiv, 31,6%. Creșterea prevalenței GCA odată cu vârsta a fost relevată în studii serologice și confirmată ulterior în studii histologice de amploare. Comparativ cu persoanele cu vârsta sub 40 de ani, prevalența GCA (bazată pe examen histomorfologic sau serologic) este de două ori mai mare la subiecții cu vârsta peste 40 de ani și de patru ori mai mare la cei cu vârsta peste 60 de ani [2, 9, 31].

Datele epidemiologice privind GCA, definită serologic, depinde în mare măsură de valoarea prag utilizată [32, 33, 36]. Prevalența GCA (subiecții cu PGR <3) a fost de 5,3% într-o populație chineză sănătoasă [34, 35]. Prevalența GCA (PG-I <30 μg/L sau PGR <3,0), într-un eșantion de populație format din 1644 de participanți în vârstă de 25-78 de ani, a fost de 7,6% și creștea semnificativ concomitent cu vârsta (de la 2,6% la vârsta de 25-44 de ani până la 11,5% la 65-78 de ani) [28].

#### **Incidența gastritei cronice atrofile**

Există puține date privind ratele de incidență a GCA, deoarece majoritatea studiilor realizate au fost transversale. O revizuire sistematică, care a inclus 14 studii longitudinale publicate între anii 1988 și 2008, a prezentat un spectru larg al ratelor de incidență anuală a GCA (0-10,9%), diagnosticată prin examen histologic sau prin determinarea PG serice, asociate infecției cu *HP*, și o incidență constantă (sub 1%) la pacienții *HP*-negativi. Această diversitate a incidenței afecțiunii poate fi explicată, probabil, prin diferențele metodologice ale studiilor și prin setările clinice particulare în care au fost diagnosticați pacienții.

Un studiu realizat în Germania pe 5229 de femei și bărbați cu vârsta de 50-74 de ani, la momentul inițial, a evaluat incidența GCA în baza rezultatelor examenului serologic (PG-I <70 ng/ml și PGR <3). Incidența GCA la cinci ani de supraveghere a crescut concomitent cu vârsta – de la 0,5% în grupa de vârstă 50-54 de ani până la 2,1% în grupa de vârstă 70-74 de ani. Seropozitivitatea infecției cu *HP* a fost puternic asociată cu incidența GCA, cu raportul cotelor de 5,0 și 11,3 pentru persoanele infectate cu *HP* și citotoxina CagA negativă sau pozitivă [20].

#### **Prevalența metaplaziei intestinale gastrice**

O revizuire sistematică a studiilor din 29 de țări de pe cinci continente a relevat o variație largă a prevalenței MIG în rândul persoanelor infectate cu

*HP* – de la 3% în Argentina până la 55% în Noua Zeelandă. În țările care prezintă simultan o prevalență înaltă a infecției cu *HP* și o incidență scăzută a CG, metaplazia intestinală gastrică a fost relativ rară. Acest fapt se explică prin: diferențele regionale în virulența tulpinilor de *HP*, profilul genetic, răspunsul la infecție, expunerea la factorii de mediu și stilul de viață [37].

Conform bazelor de date internaționale privind biopsia gastrică de dimensiuni mari, prevalența MIG variază foarte mult – de la 3,4% până la 29,6% [38, 39]. Prevalența cumulativă a MIG, determinată printre 897.371 de persoane cu biopsii gastrice, a constituit 4,8% și varia în diferite studii de la 4,9% până la 19,1% [40]. Prevalența generală a MIG la persoanele care au fost supuse EDS de rutină variază de la 13,8% până la 19% în Europa și este influențată de: ratele de infecție cu *HP*, vârstă, tabagism și istoricul familial de CG [21, 30].

#### **Prevalența leziunilor gastrice precanceroase**

Există mai multe studii privind analiza concomitentă a prevalențelor GCA și MIG. Prevalența la nivel mondial a GCA în populația generală a constituit 33% (26-41%) în studii endoscopice cu biopsii și 24% (19-29%) în studii serologice, iar prevalența MIG – 25% (19-30%) [31]. La nivel populațional au fost constatate rate mai mari de prevalență a GCA în țările cu o incidență ridicată a CG (41,7% versus 22,8% prin examen endoscopic și 39,1% vs 9,8% prin examen serologic), la persoanele *HP*-pozitive (46,4% vs 17,1% prin examen endoscopic și 37,2% vs 9,7% prin examen serologic), la vârsta de 40 de ani sau mai mult (47,9% vs 21,6% prin examen endoscopic și 25,5% vs 5,5% prin examen serologic).

Un studiu multicentric din Japonia (21 de centre din diverse zone cu 2455 de persoane cu examen endoscopic) a constatat că prevalența GCA, determinată histologic și endoscopic, crește de la 9,4% la persoanele cu vârsta sub 20 de ani până la peste 70% la cei în vârstă de 60 de ani și mai mult. Indicatorul a fost puternic asociat cu *HP*: prevalența generală a GCA la persoanele cu *HP* a fost de 82,9%, comparativ cu 9,8% printre persoanele neinfectate. MIG crește de la 2,5% persoane cu vârsta sub 30 de ani până la 45% persoane în vârstă de 60 de ani sau mai mult și predomină printre persoanele *HP*-pozitive (43,1% și, respectiv, 6,2%). Astfel, studiul a confirmat asocierea puternică a GCA și a MIG cu *HP* [25].

Prevalența leziunilor gastrice premaligne (GCA, MIG și DEMG) la persoane asimptomatice din populația occidentală generală, determinată prin examenele endoscopic și histologic, este considerabilă – 9,3%. GCA severă a fost determinată în 0,8% cazuri, MIG adițional GCA – în 7,1% cazuri, iar DEMG

adițional GCA – în 1,4% cazuri. Pacienții cu leziuni gastrice premaligne au fost semnificativ statistic mai în vârstă, comparativ cu persoanele cu mucoasă gastrică normală sau cu gastrită nonatrofică ( $p < 0,01$ ) [41, 42].

Așadar, datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile odată cu vârsta ale GCA, MIG și DEMG sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii și nu permit de a trage concluzii certe [9]. Mai mult decât atât, alți factori, inclusiv alimentația, caracteristicile tulpinilor de *HP* și răspunsul imun al gazdei, de asemenea au un rol important în variația geografică a leziunilor gastrice precanceroase. Sunt necesare studii ample, de înaltă calitate și multicentrice, care vor oferi o viziune mai clară privind morbiditatea, factorii de risc și tendințele în funcție de vârstă ale leziunilor gastrice precanceroase [9, 29, 43].

#### **Incidența cancerului gastric**

În cele mai recente statistici globale de cancer, afecțiunea ocupă al 5-lea loc după incidență (8% din numărul total de cancere) și reprezintă a 2-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe [2, 3, 27]. În România, cancerul gastric este a 6-a localizare malignă la ambele sexe, cu o incidență de 5,2% [10]. Doar 1-3% din persoanele infectate cu *HP* dezvoltă cancer gastric [4].

Aceste rezultate indică clar că cancerul gastric se dezvoltă constant după secvența: gastrită nonatrofică → GCA → MIG → DEMG → CG, declanșată și condusă de infecția cu *HP* ca principala cale de dezvoltare a CG de tip intestinal.

#### **Concluzii**

1. Gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală gastrică, displazia epitelului mucoasei gastrice și *Helicobacter pylori* sunt principalii factori de risc în dezvoltarea cancerului gastric, iar supravegherea atentă a acestora este o prioritate în vederea depistării la timp a CG.

2. În conformitate cu *Sistemul Sydney* actualizat, gastrita cronică atrofică este clasificată în funcție de severitate: *lipsește, ușoară, moderată și severă* (pangastrită). Metaplazia intestinală gastrică este clasificată histologic în *completă* (tip I – enterică) și *incompletă* (tip II – colonică). Displazia epitelului mucoasei gastrice distinge următoarele tipuri: *negativă, indefinită*, displazia de *grad scăzut* și cea de *grad înalt*.

3. Datele epidemiologice privind prevalența, incidența și trendurile odată cu vârsta ale leziunilor gastrice precanceroase sunt neomogene, fapt cauzat de diferențele metodologice dintre studii.

## Bibliografie

1. Simadibrata M., Adiwinata R. Precancerous lesions in gastrointestinal tract. In: *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2017, vol. 18(2), pp. 112-117.
2. Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. In: *Transl. Gastrointest. Cancer*. 2015, vol. 4(4), pp. 272-281.
3. Crafa P., Russo M., Miraglia C., et al. From Sydney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. In: *Acta Biomed*. 2018, vol. 89(8-5), pp. 93-99.
4. Yakirevich E., Resnick M. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. In: *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2013, vol. 42(2), pp. 261-284.
5. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. In: *EMJ Gastroenterol*. 2017, vol. 6(1), pp. 75-82.
6. Bodrug N., Botezatu A., Antonova N., et al. Rolul clasificării OLGA în gastrita cronică atrofică. In: *Info-Med*. 2016, vol. 2, pp. 49-52.
7. Rugge M., Capelle L., Cappellesso R., et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013, vol. 27(2), pp. 205-223.
8. Mescoli C., Gallo Lopez A., Taxa Rojas L., et al. Gastritis staging as a clinical priority. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, vol. 30(2), pp. 125-129.
9. Lahner E., Zagari R., Zullo A., 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]. In: *Dig. Liver Dis*. 2019, vol. 51(12), pp. 1621-1632.
10. Piciu A., Gheban D., Dumitrașcu D. Valoarea diagnostică și prognostică a clasificării "OLGA" a gastritelor cronice. In: *Medicina Internă*. 2016, vol. 13(1), pp. 49-54.
11. Park Y., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. In: *J. Cancer Prev*. 2015, vol. 20(1), pp. 25-40.
12. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One*. 2019, vol. 14(7): e0219865.
13. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. In: *World J. Gastrointest. Oncol*. 2019, vol. 11(9), pp. 665-678.
14. Giroux V., Rustgi A. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. In: *Nat. Rev. Cancer*. 2017, vol. 17(10), pp. 594-604.
15. Jencks D., Adam J., Borum M., et al. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. In: *Gastroenterol. Hepatol*. (NY). 2018, vol. 14(2), pp. 92-101.
16. Shao L., Li P., Ye J., et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. In: *Int. J. Cancer*. 2018, vol. 143(7), pp. 1671-1677.
17. Waddingham W., Graham D., Banks M., Jansena M. The evolving role of endoscopy in the diagnosis of premalignant gastric lesions. In: *F1000Research*. 2018, nr. 7 (F1000 Faculty Rev), p. 715.
18. Rugge M., Correa P., Dixon M., et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. In: *Am. J. Surg. Pathol*. 2000, vol. 24(2), pp. 167-176.
19. Rugge M., Genta R., Fassan M., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. In: *Am. J. Gastroenterol*. 2018, vol. 113(11), pp. 1621-1628.
20. Adamu M., Weck M., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five-year follow-up of a population-based cohort study. In: *Int. J. Cancer*. 2011, vol. 128(7), pp. 1652-1658.
21. Banks M., Graham D., Jansen M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. In: *Gut*. 2019, vol. 68(9), pp. 1545-1575.
22. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis. In: *World J. Gastroenterol*. 2018, vol. 24(22), pp. 2373-2380.
23. Mitchell H., Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. In: *Med. J. Aust*. 2016, vol. 204(10), pp. 376-380.
24. Sjomina O., Pavlova J., Niv Y., Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. In: *Helicobacter*. 2018, vol. 23 (Suppl. 1): e12514.
25. Rodrigues M.F., Guerra M.R., Alvarenga A.V., et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. In: *Arq. Gastroenterol*. 2019, vol. 56(4), pp. 419-424.
26. Domșa T., Gheban D., Rădulescu A., Borzan C. Cercetări preliminare privind infecția cu Helicobacter pylori la copiii spitalizați proveniți din Nord-Vestul României. In: *JMB*. 2018, nr. 1, pp. 32-37.
27. Flores-Luna L., Bravo M., Kasamatsu E., et al. Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. In: *Cancer Epidemiol*. 2020, nr. 64: 101630.
28. Muhsen K., Sinnreich R., Merom D., et al. Prevalence and determinants of serological evidence of atrophic gastritis among Arab and Jewish residents of Jerusalem: a cross-sectional study. In: *BMJ Open*. 2019, vol. 9(1): e024689.
29. De Vries A.C., Kuipers E.J. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. In: *Helicobacter*. 2007, vol. 12 (suppl. 2), pp. 22-31.
30. White J., Banks M. Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. In: *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2020 [Epub. ahead of print].
31. Marques-Silva L., Areia M., Elvas L., Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014, vol. 26(4), pp. 378-387.
32. Leja M., Camargo M., Polaka I., et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: A comparison of three assays. In: *Helicobacter*. 2017, vol. 22(4): e12393.
33. Brenner H., Rothenbacher D., Weck M. Epidemiologic findings on serologically defined chronic atrophic gastritis strongly depend on the choice of the cutoff-value. In: *Int. J. Cancer*. 2007, vol. 121(12), pp. 2782-2786.

34. Su W., Zhou B., Qin G., et al. Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: Association with nutritional and metabolic status in healthy people. In: *Medicine* (Baltimore). 2018, vol. 97(20): e10820.
35. Wang R., Chen X. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). In: *Sci. Rep.* 2020, vol. 10(1), p. 4523.
36. Song H., Held M., Sandin S., et al. Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, vol. 13(9), pp. 1592-1600.
37. Peleteiro B., Bastos J., Barros H., Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. In: *Gac. Sanit.* 2008, vol. 22(3), pp. 236-247.
38. Altayar O., Davitkov P., Shah S., et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 732-744.
39. Gawron A., Shah S., Altayar O., et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Natural History and Clinical Outcomes. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 705-731.
40. Gupta S., Li D., El Serag H., et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. In: *Gastroenterology.* 2020, vol. 158(3), pp. 693-702.
41. Den Hoed C., van Eijck B., Capelle L., et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. In: *Eur. J. Cancer.* 2011, vol. 47(8), pp. 1211-1218.
42. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy. In: *Gut.* 2000, vol. 46(4), pp. 460-463.
43. De Vries A., Haringsma J., Kuipers E. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. In: *Helicobacter.* 2007, vol. 12(1), pp. 1-15.

**Adriana Botezatu**, doctorandă,  
asistent universitar,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 079620623,  
e-mail: adryana85@mail.ru