

NOVE OPTIČKE ENDOSKOPSKE TEHNIKE U RANOJ DETEKCIJI TUMORA PROBAVNOG TRAKTA

NOVEL ENDOSCOPIC OPTICAL TECHNIQUES FOR THE DETECTION OF EARLY GASTROINTESTINAL NEOPLASIA

TOMISLAV BRKIĆ, MIRJANA KALAUZ, RAJKO OSTOJIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni tumori – dijagnostika, patologija; Gastrointestinalna endoskopija – metode, trendovi; Dijagnostički slikovni prikaz – metode; Poboljšanje prikaza – metode; Video snimanje – metode; Konfokalna mikroskopija

Sažetak. Uspjeh liječenja tumora probavnog trakta ovisi o stupnju uznapredovalosti bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Rano otkrivanje tumora preduvjet je bolje prognoze i duljeg preživljenja bolesnika. Za dijagnostiku tumora probavne cijevi danas se rabe moderni videoendoskopi s bijelim svjetlom, a zadnjih nekoliko godina razvijene su endoskopske tehnike koje su bitno unaprijedile rano otkrivanje displastičnih promjena. Najveći napredak postignut je razvojem endoskopskih aparata visoke razlučivosti i povećanja (*high-resolution/high-definition/magnification endoscopy*) u rutinsku kliničku praksu. Otkrivanje ranih displastičnih promjena epitela moguće je primjenom tehnika poboljšanog prikaza površine sluznice (NBI, kromoendoskopija i virtualna kromoendoskopija) na endoskopima visoke razlučivosti pa se te metode nazivaju i tehnikama »crvene zastavice« (*»red-flag« techniques*). Nakon tako otkrivene displastične promjene, konfokalna endomikroskopija i endocitoskopija omogućuju »optičku biopsiju« i *in-vivo* postavljanje histopatološke dijagnoze. U budućnosti, funkcionalne metode prikaza poput autofluorescentne endoskopije potencijalan su dodatak endoskopskim tehnikama koje se koriste bijelim svjetlom. Uvođenje novih optičkih tehnika znači velik napredak u endoskopiji probavnog trakta, no njihova stvarna vrijednost i doprinos u kliničkoj praksi tek trebaju biti ispitani u randomiziranim kliničkim studijama.

Descriptors: Gastrointestinal neoplasms – diagnosis, pathology; Endoscopy, gastrointestinal – methods, trends; Diagnostic imaging – methods; Image enhancement – methods; Video recording – methods; Microscopy, confocal

Summary. The prognosis of gastrointestinal neoplasia is dependent on the stage of the disease at the time of detection. Early detection of neoplasia is a prerequisite for patients, better prognosis and longer survival. For today's endoscopist, imaging of the gastrointestinal tract is best done using CCD-equipped white-light videoendoscopy. In recent years, several new techniques have been introduced to improve the detection of early lesions. The most important improvement has been the introduction of high-resolution/high-definition/magnification endoscopy into daily clinical practice. Important adjuncts to white-light videoendoscopy are NBI, chromoendoscopy and virtual chromoendoscopy serving as »red-flag« techniques and potentially broad field functional imaging techniques such as autofluorescence endoscopy. Furthermore, *in-vivo* histopathology during endoscopy has become possible with endocytoscopy and confocal endomicroscopy. The value of these new techniques will have to be proven in randomised cross-over trials.

Liječ Vjesn 2009;131:69–73

U proteklih 40 godina razvoj endoskopskih uređaja tekao je od krutih endoskopa, preko fiberoptičkih aparata te konačno do modernih elektroničkih videoendoskopa opremljenih sklopom za prijenos naboja koji predstavlja fotoosjetljivi sloj videokamere (*charge-coupled device, CCD*). Svaka od ovih razvojnih faza praćena je i poboljšanjem kvalitete slikovnog prikaza.

U ranom periodu uloga gastrointestinalne endoskopije bila je potvrditi ili isključiti dijagnozu tumora u bolesnika s razvijanim kliničkim simptomima ili promjenama koje su vidljive radiološkim kontrastnim metodama. Danas je rano otkrivanje neoplazije, idealno još u fazi displazije, postalo izazov endoskopičarima. Najbolji je primjer japanskih endoskopičara koji su još u doba fiberoptičke endoskopije prepoznali javnozdravstveno značenje malignoma gornjeg dijela probavnog trakta koji su se u njihovoj populaciji javljali s najvišom stopom incidencije. Na njihov poticaj dolazi do bliske suradnje s industrijom i primjene najnovijih tehnoloških dostignuća u razvoju endoskopskih tehnika. Razvije-

ni su vrlo napredni endoskopi kojima je postalo moguće rano otkrivanje, dijagnoza i *staging* karcinoma želuca. Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma želuca značajno je smanjio incidenciju te bolesti u Japanu pa se danas 50% tih karcinoma otkrije u ranoj fazi.^{1,2}

Prognoza bolesnika s malignomima probavne cijevi ovisi o veličini i stupnju proširenosti tumora (dubina prodora kroz stijenk, zahvaćenost limfnih čvorova) te je rano otkrivanje početnih displastičnih promjena preduvjet bolje kvalitete života i produženja preživljenja u tih bolesnika. Nacionalni program ranog otkrivanja polipa debelog crijeva u Sjedinjenim Američkim Državama značajno je smanjio ku-

* **Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (prim. mr. sc. Tomislav Brkić, dr. med.; dr. sc. Mirjana Kalauz, dr. med.; prof. dr. sc. Rajko Ostojić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. T. Brkić, Centar intervencijske gastroenterologije, Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, e-mail: tomislav.brkic8@zg-t-com.hr

Primljeno 17. veljače 2009., prihvaćeno 10. ožujka 2009.

mulativnu incidenciju karcinoma kolona s 90% na 76%.³ Rezultati ove studije pokazuju da je smanjenje incidencije kolorektalnog karcinoma moguće pažljivim endoskopskim probirom u rizičnoj populaciji. Primjenom još savršenijih endoskopskih aparata moguće je otkrivanje vrlo suptilnih promjena sluznice debelog crijeva i daljnje smanjivanje incidencije karcinoma kolona. Otkrivanje intraepitelne neoplazije bez prodora u dublje slojeve stijenke crijeva omogućuje primjenu endoskopske mukozne/submukozne resekcije što je, u tim slučajevima, i konačan terapijski zahvat.

U tekstu koji slijedi opisane su nove optičke endoskopske tehnike koje daju 1) poboljšani prikaz površine sluznice probavnog trakta, 2) mogućnost funkcionalnog prikaza sluznice i 3) prikaz slojeva stijenke probavnog trakta.

Endoskopske metode poboljšanog prikaza površine sluznice probavne cijevi

Endoskopi visoke razlučivosti/definicije/povećanja

Rezolucija elektroničkih endoskopa ovisi o ukupnom broju piksela na površini fotoosjetljivog sloja videokamere i ukupnom broju piksela za stvaranje slike. Fotoosjetljivi sloj kamere standardnih videoendoskopa ima 100.000–300.000 piksela.⁴ Sada su komercijalno dostupni i endoskopi visoke razlučivosti koji imaju fotoosjetljivi sloj s većim brojem piksela (600.000–1 milijun).

Fotoosjetljivi sloj videokamere svjetlosni signal pretvara u elektronički. Taj se signal u video-procesoru preoblikuje u sliku, a dobivene slike potom se odašilju na ekran. Standardni analogni odašiljači stvaraju 480–576 linija na ekranu. Odnedavno je razvijen digitalni sistem odašiljanja s bitno višom rezolucijom: televizija visoke definicije (HDTV). Ovom tehnologijom (1080 linija na ekranu) poboljšana je kvaliteta slike, a moguće je i prikazivanje na velikim ekranima bez gubitka na kvaliteti prikaza.

Endoskopi visoke rezolucije/definicije mogu se kombinirati sa sistemom povećavanja. Naime, gastrointestinalni endoskopi (visoke rezolucije ili standardni) mogu dobro vizualizirati ciljnu promjenu s udaljenošću optike 1–9 cm. Dodatnim približavanjem leziji dolazi do gubitka kvalitete slike. Sistemi optičkog ili elektroničkog povećavanja omogućuju približavanje leziji na udaljenost manju od 1 cm od optike aparata uz istovremeno zadržavanje kvalitete slike i time detaljnijeg analiziranja sluznice.

Endoskopija svjetlom suženog spektra

Endoskopski prikaz svjetlom suženog spektra (*narrow band imaging, NBI*) koristi se tehnikom optičkog filtra koja pojačava kontrast na površini sluznice bez upotrebe boje. NBI se koristi optičkim fenomenom prema kojemu penetracija svjetla u tkivo ovisi o valnoj duljini; što je kraća valna duljina, penetracija svjetla je površnija. U vidljivom spektru plavo svjetlo prodire površnije (prikaz sluznice) u odnosu na crveno svjetlo koje penetrira najdublje (prikaz submukoze). Kod NBI-tehnike crveni, zeleni i plavi dio spektra su suženi uz relativno povećanje udjela plavog svjetla. Na taj je način poboljšani prikaz površine sluznice, ali isto tako mikrovaskulature s obzirom na to da hemoglobin dobro apsorbira plavo svjetlo.

Nekoliko je studija pokazalo korist primjene NBI kod kolonoskopije. Rezultati studije Gona i sur. pokazali su korist ove metode za prikaz vaskularnog crteža ranih karcinoma kolona.⁵ Studija Machida i sur. pokazala je komparabilne rezultate ove tehnike i kromoendoskopije kod razlikovanja neoplastičnih i neneoplastičnih promjena debelog crijeva.⁶

Novija studija Easta i sur. pokazala je podjednaku osjetljivost i specifičnost NBI i kromoendoskopije kod otkrivanja malih polipa debelog crijeva, ali veću jasnoću prikaza vaskularnog crteža (*vascular pattern*) i žljezdanog uzorka (*pit pattern*) NBI-tehnikom.⁷ Ista grupa autora našla je bolju osjetljivost NBI-kolonoskopije kod otkrivanja adenoma u bolesnika s nehereditarnim nepolipoznim karcinomom kolona.⁸

Kompjutorizirana virtualna kromoendoskopija (CVC)

U novije vrijeme razvijena je tehnologija virtualne kromoendoskopije kod koje se endoskopske slike naknadno obrađuju u videoprocessoru kako bi se dobio poboljšani virtualni prikaz sluznice. Jednostavnim pritiskom na gumb endoskopa u različitim modovima možemo analizirati sliku ovisno o tome želimo li poboljšati prikaz površine sluznice, mikrovaskulature ili žljezdanog uzorka. Pohl i sur. smatraju da CVC ima mjesto u dijagnostici rane neoplazije.⁹ Buduće studije pokazat će kliničku vrijednost ove metode.

Funkcionalni prikaz sluznice i podsluznice probavnog trakta

Kod standardne endoskopije interakcije svjetla i tkiva (refleksija i apsorpcija) rabe se za stvaranje slikovnog prikaza. Kontaktom svjetla i tkiva dolazi do pojave i drugih fenomena kao što su autofluorescencija, elastični i Ramanov rasap. Optički signali koji pri tome nastanu ovisе o molekularnom i strukturnom sastavu tkiva. S obzirom na to da neoplastične promjene dovode do promjene tkivne strukture, informacije dobivene ovim interakcijama mogu biti korisne u dijagnostici (funkcionalni prikaz).

Autofluorescencija

Autofluorescencija se stvara kada je tkivo podraženo ultraljubičastim ili vidljivim svjetlom kratkih valnih duljina. U tkivu se nalazi različita količina fluorofora koje emitiraju svjetlo različitih valnih duljina i kromofora koje apsorbiraju svjetlo. Hemoglobin dobro apsorbira svjetlo te je glavna kromofora u tkivu. Podsluznica je tkivo bogato kolagenom i elastinom pa tako sadržava najveću količinu fluorofora u organizmu. DaCosta je u svom radu opisao pojavu autofluorescencije na kulturi različitih epitelnih stanica sluznice debelog crijeva.¹⁰ Mitohondriji i lizosomi su glavne fluorescentne organele u svim stanicama. Normalne i hiperplastične epitelne stanice imaju podjednak broj mitohondrija i lizosoma te su slabo fluorescentne. Adenomatozne i displastične stanice pokazuju bitno veću autofluorescenciju. Na temelju fenomena autofluorescencije mogu se razlikovati hiperplastični i adenomatozni polipi. Autofluorescencija je najbolje klinički ispitani model funkcionalnih metoda prikaza u endoskopiji. Prve *ex-vivo* studije provedene su ranih 1990-ih.¹¹ Mayinger i sur. proveli su *in-vivo* ispitivanje autofluorescencije kod različitih promjena te je dobivena osjetljivost i specifičnost metode 98% i 89% za otkrivanje displastičnih adenoma.¹² Novije studije pokazuju korist njezine primjene u detekciji displazije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva.¹³ Prednost autofluorescencije je mogućnost prikaza velikih površina sluznice probavnog trakta te na taj način može služiti kao metoda »crvene zastavice«.

Spektroskopija elastičnog rasapa

Spektroskopija elastičnog rasapa zasniva se na reflektivnosti bijelog svjetla čiji intenzitet ovisi o strukturi tkiva s

kojim dođe u kontakt. Kod neoplazije dolazi do povećavanja i nagomilavanja jezgara te biokemijskih promjena u tkivu. Ove promjene strukture tkiva mijenjaju reflektivnost svjetla što može koristiti kod razlikovanja normalnog i neoplastičnog tkiva.¹⁴

Ramanova spektroskopija

Tkiva imaju različitu vibracijsku energiju sadržanu u molekularnim vezama. Kod Ramanove točkaste spektroskopije energija molekularnih veza mjeri se neelastičnim rasapom infracrvenog svjetla (700–1300 nm).¹⁰ Detektiranjem energetskih promjena na molekularnoj razini mogu se uočiti rane prekancerozne promjene u tkivu. Ova je metoda detaljna i precizna, no Ramanovi signali su relativno slabi pa je potrebna vrlo pažljiva analiza signala kako bi se mogle razlikovati različite vrste tkiva. Primjena ovako sofisticirane metode u gastrointestinalnoj endoskopiji buduću je izazov.

Endoskopske metode slikovnog prikaza slojeva stijenke probavne cijevi

Optička koherentna tomografija

Optički ekvivalent visokofrekventne ultrasonografije, optička koherentna tomografija (*optic coherent tomography*, OCT) koristi se infracrvenim zrakama umjesto zvučnih valova i mjeri optičku reflektivnost tkiva kao funkciju dubine za razliku od ultrazvuka koji mjeri zvučnu reflektivnost.

Optička koherentna tomografija pruža neinvazivni prikaz stijenke crijeva ispod površine sluznice u stvarnom vremenu, rezolucijom 10 puta većom nego endoskopski ultrazvuk. Otkako je ušao u upotrebu, rabi se za procjenu proširenosti malignih promjena stijenke probavnog trakta i vaskularnih promjena ispod sluznice.

Prema studiji korelacije histopatološkog nalaza *ex-vivo* i nalaza OCT-a sluznični sloj odgovara prvom, hiperreflektivnom sloju na OCT-u, dok se submukoza prikazuje kao hipohogeni sloj. Štoviše, izgled podsluznice uspoređen je s tkivnom strukturom i sadržajem masti što teoretski može pomoći razlikovanju upalnih promjena u debelom crijevu.¹⁵ Kod upalnih bolesti crijeva optička koherentna tomografija pokazala je osjetljivost i specifičnost 90% i 83,3% u razlikovanju Crohnove bolesti od ulceroznog kolitisa na temelju procjene transmuralnosti upale stijenke debelog crijeva.¹⁶ Međutim, do sada nije provedena prospektivna studija koja bi dala točne podatke o pouzdanosti ove metode kod ove indikacije tako da njezina primjena za *real-time in-vivo* dijagnozu još nije moguća.

Konfokalna endomikroskopija

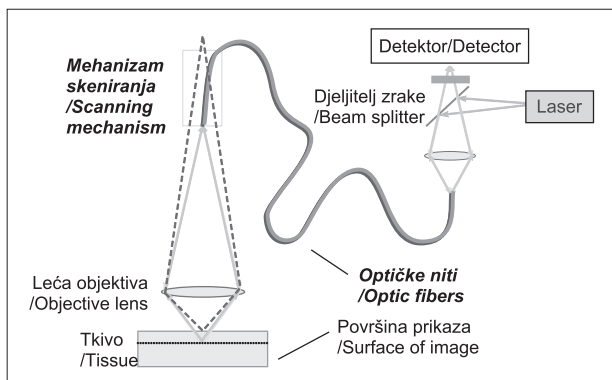
Iako konfokalni mikroskopi postoje već 40 godina, konfokalni endoskopi razvijeni su prije nekoliko godina i znače uzbudljiv napredak endoskopskih uređaja (slika 1). Konfokalnom endomikroskopijom moguć je prikaz celularnih i supcelularnih tkivnih struktura *in-vivo*.

Princip rada konfokalne endomikroskopije prikazan je na slici 2. Točkasti laserski izvor svjetla usmjerava se mikroskopskom lećom na točkasto područje tkiva. Svjetlo koje se reflektira ili potaknuta autofluorescencija promatranog uzorka tkiva vraća se istim putem, a djeljitelj zrake reflektirano svjetlo skreće prema detektoru na kojem postoji filter s točkastim otvorom. Optika fokusira svjetlo s promatranog uzorka tkiva prema pridruženom fokusu u blizini detektora. Svjetlo s bilo kojega drugog područja uzorka neće se projicirati na isto mjesto. Točkasti izvor svjetla, detektor reflek-



Slika 1. Moderni videoendoskopski uređaj za konfokalnu endomikroskopiju

Figure 1. Modern videoendoscopic system for confocal endomicroscopy

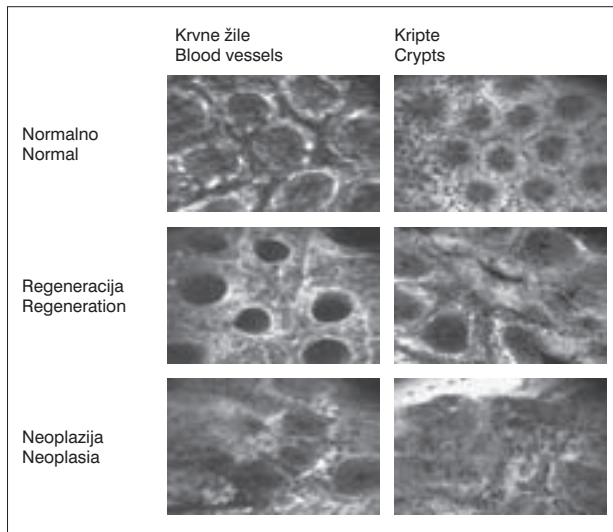


Slika 2. Princip rada konfokalne endomikroskopije

Figure 2. Principle of confocal endomicroscopy

tiranog svjetla i točka promatranog tkiva u istome su fokalnom planu pa je ova metoda dobila naziv konfokalna. Optički slojevi sluznice nastaju bilježenjem reflektiranog svjetla ili tkivne autofluorescencije. Na taj način nastaje mnoštvo horizontalnih presjeka koji čine trodimenzionalni, mikroskopski prikaz sluznične arhitekture što daje mogućnost *real-time, in-vivo* histopatološkog prikaza.

Endomikroskopske slike su 1-megapikselne konfokalne slike koje prikazuju 500 μm x 500 μm površine tkiva s 0,71 μm lateralne razlučivosti. Vidno polje te veličine dovoljno je za prikaz kriptalne strukture sluznice. Aksijalna je razlučivost (optička debljina sloja) oko 7 μm (jedan do dva sloja stanica po slici). U sloju ove debljine moguć je prikaz cjelovite



Slika 3. Klasifikacija endomikroskopskih promjena temelji se na promjenama vaskularnog crteža i žljezdanog uzorka

Figure 3. Classification of endomicroscopic alterations is based on changes in vascular markings and glandular sample

stanične strukture i površne mikrovaskulature (slika 3). Ovakav način prikaza površnih područja i onih ispod površine epitela malog volumena tkiva predstavlja zapravo virtualnu biopsiju, za koju je potrebno svega nekoliko sekundi.

Prva publikacija o primjeni konfokalne fluorescentne mikroskopije na konvencionalnom kolonoskopu objavljena je 2004. godine. Za prikaz horizontalnih optičkih slojeva cijelog sluzničkog sloja kao kontrast korišteni su fluorescein iv. (5 ml, 10%) ili akrilavin topički (15 ml, 0,05%). Na taj se način može kolorektalna intraepitelna neoplazija utvrditi s visokim stupnjem pouzdanosti (99,2%).¹⁷

Grupa iz Mainza evaluirala je konfokalnu endomikroskopiju u 63 bolesnika s Barrettovim jednjakom. Primjenom ove metode mogu se prikazati različiti tipovi epitelnih stanica te prikazati stanične i vaskularne promjene. Na temelju usporedbe *in-vivo* konfokalne histologije i *ex-vivo* klasične histologije razvijena je klasifikacija tih promjena. Prema toj klasifikaciji, na temelju kriptalne i vaskularne arhitekture mogu se razlikovati tri tipa epitela: želučani epitel, Barrettov epitel bez neoplazije i Barrettov epitel s neoplazijom. Osjetljivost i specifičnost ove metode u otkrivanju Barrettovog jednjaka je 98% i 94%, dok je osjetljivost i specifičnost kod otkrivanja Barrettovog epitela s neoplazijom 93% i 98%.¹⁸ Preliminarni rezultati Pocha i sur. te Deinerta i sur. pokazali su da, s visokom sigurnošću, konfokalna endomikroskopija može postaviti *in-vivo* dijagnozu ranoga pločastog karcinoma jednjaka.^{19,20}

Klasifikacija kolorektalnih promjena na temelju konfokalne endomikroskopije opisana je u početnim radovima na *ex-vivo* uzorcima.²¹ Od tada je provedeno nekoliko *in-vivo* studija primjene konfokalne endoskopije uz upotrebu fluorescentnih kontrastnih sredstava. Kiesslich i sur. pokazali su osjetljivost i specifičnost metode 97,4% i 99,4% kod otkrivanja neoplastičnih promjena polipa debelog crijeva.²² Ista grupa autora evaluirala je primjenu kromoendoskopije metilenskim modrilom i konfokalne endoskopije u 161 bolesnika s ulceroznim kolitisom u remisiji. Kombiniranjem konfokalne metode s tehnikom »crvene zastave«, kromoendoskopijom, moguće je otkriti 4,5 puta više neoplazija nego konvencionalnom kolonoskopijom.²³

Endoskopska citoskopija

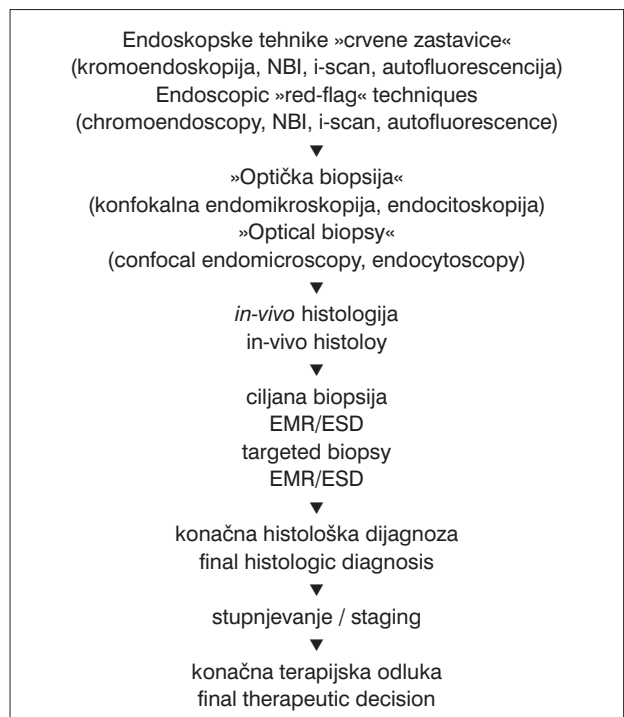
Endocitoskopija pruža mogućnost *in-vivo* prikaza stanica sluzničkog epitela. Endocitoskop je endoskop tipa katetera koji se uvodi kroz radni kanal aparata. Ova metoda bazira se na kontaktnoj svjetlosnoj mikroskopiji s vrlo velikim povećanjem (450–1125x). Iskustvo u primjeni endocitoscopa vrlo je ograničeno. Prema studiji na 75 lezija koje su vizualizirane tijekom rutinske kolonoskopije, endocitoscopski je bilo moguće razlikovati neoplastične od neneoplastičkih promjena.²⁴ Najnovija studija na 76 bolesnika s različitim neoplazijama uspoređivala je endocitoscopske videosekvence s histopatološkim nalazima. Osjetljivost i specifičnost metode za različite promjene probavnog trakta, upalne i neoplastične, bila je 79% i 90%.²⁵

Ova metoda omogućuje uzimanje ciljanih biopsija ili planiranje endoskopske terapije ranih neoplastičnih promjena. Nedostatak joj je što sadašnji sustav ne daje mogućnost prikaza dubljih slojeva epitela pa time ni mogućnost procjene invazije malignih stanica u dublje slojeve.

Zaključak

U proteklom desetljeću zbio se dramatičan napredak biomedicinske tehnologije koji je doveo do značajnih promjena u gastrointestinalnoj endoskopiji. U ovom preglednom članku opisali smo princip rada i rezultate primjene novih optičkih endoskopskih metoda kod otkrivanja ranih neoplazija probavnog trakta.

Standard moderne gastrointestinalne endoskopije danas predstavlja primjena elektroničkih videoendoscopa s bijelim svjetlom. Ova tehnika daje prikaz jasnih endoskopskih slika visoke kvalitete. Nove optičke endoskopske tehnike unaprijedile su rano otkrivanje i karakterizaciju tumorskih



Slika 4. Dijagnostički algoritam otkrivanja rane neoplazije probavnog trakta

Figure 4. Diagnostic algorithm for detection of early gastrointestinal neoplasia

promjena probavne cijevi. Ove metode imaju dvojaku ulogu: 1. primarna detekcija lezije kod promatranja široke površine sluznice pa se te metode nazivaju tehnikama »crvene zastavice« (NBI, kromoendoskopija, autofluorescencija), 2. ciljane »optička biopsija« kojom se mogu vizualizirati stanične strukture i mikrovaskulatura (endomikroskopija i endocitoskopija).

U bliskoj budućnosti gastroenterolozi će moći tijekom rutinske gornje ili donje endoskopije postaviti pouzdanu dijagnozu kombiniranjem tih metoda. Tehnikama »crvene zastavice« i »optičke biopsije« bit će moguće postaviti *in-vivo* patohistološku dijagnozu i odmah odlučiti o daljnjem terapijskom postupanju (slika 4). Primjena molekularno specifičnih kontrastnih sredstava i monoklonskih antitijela još će više povećati pouzdanost ovih tehnika.

Iako tek trebaju biti evaluirane u velikim kliničkim studijama, nove će metode sasvim sigurno dovesti do promjene endoskopskog pristupa kod otkrivanja displastičnih i ranih neoplastičnih promjena gornjeg i donjeg dijela probavnog trakta. Otkrivanje ranih neoplazija probavnog trakta bez invazije u dublje strukture daje mogućnost endoskopske mukozne/submukozne resekcije (EMR/ESD) lezije što je u tom slučaju i konačan terapijski zahvat. Ovakav pristup pravovremenog otkrivanja i minimalno invazivnih zahvata donosi bolju prognozu za bolesnika, smanjuje potrebu za klasičnim kirurškim zahvatima, smanjuje morbiditet i mortalitet a time i troškove zdravstvenog sustava.

L I T E R A T U R A

1. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995;27:27–31.
2. Ikeda Y, Mori M, Koyanagi N i sur. Features of early gastric cancer detected by modern diagnostic technique. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27:60–2.
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN i sur. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977–81.
4. Bruno MJ. Magnification endoscopy, high resolution endoscopy and chromoscopy. *Gut* 2003;52(suppl 4):iv7–iv11.
5. Gono K, Obi T, Yamaguchi M i sur. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9: 568–77.
6. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y i sur. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36:1094–8.
7. East JE, Suzuki N, Saunders BP. Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:310–6.
8. East JE, Suzuki N, Stravrinidis M i sur. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* 2007;6.
9. Pohl J, May A, Rabenstein T i sur. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007; 39:80–3.
10. DaCosta RS, Wilson BC, Marcon NE. Optical techniques for the endoscopic detection of dysplastic colonic lesions. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:70–9.
11. Kapadia CR, Cutruzzola FW, O'Brien KM i sur. Laser induced fluorescence spectroscopy of human colonic mucosa: detection of adenomatous transformation. *Gastroenterology* 1990;99:150–7.
12. Mayinger B, Jordan M, Horner P i sur. Endoscopic light induced autofluorescence spectroscopy for the diagnosis of colorectal cancer and adenoma. *J Photochem Photobiol B* 2003;70:13–20.
13. Matsumoto T, Moriyama T, Yao T i sur. Autofluorescence imaging colonoscopy for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:640–1.
14. Dhar A, Johnson KS, Novell MR i sur. Elastic scattering spectroscopy for the diagnosis of colonic lesions: initial results of a novel optical biopsy technique. *Gastrointest Endosc* 2006;63:257–61.
15. Westphal V, Rollins AM, Willis J i sur. Correlation of endoscopic optical coherence tomography with histology in the lower GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005;61:537–46.
16. Shen B, Zuccaro G Jr, Gramlich TL i sur. In vivo colonoscopic optical coherence tomography for transmural inflammation in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1080–7.
17. Kiesslich R, Burg J, Vieth M i sur. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127:706–13.
18. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M i sur. In-vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:979–87.
19. Poch O, Rabenstein T, Manner H i sur. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of early squamous cell carcinoma in the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2007;65:346
20. Deinert K, Kiesslich R, Vieth M i sur. In-vivo microvascular imaging of early squamous-cell cancer of the esophagus by confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy* 2007;39:366–8.
21. Sakashita M, Inoue H, Kashida H i sur. Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. *Endoscopy* 2003;35: 1033–8.
22. Kiesslich R, Burg J, Vieth M i sur. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in-vivo. *Gastroenterology* 2004;127:706–13.
23. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K i sur. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874–22.
24. Sasajima K, Kudo SE, Inoue H i sur. Real-time in-vivo virtual histology of colorectal lesions when using the endocytoscopy system. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1010–17.
25. Eberl T, Jechart G, Probst A i sur. Can an endocytoscopy system (ECS) predict histology in neoplastic lesions? *Endoscopy* 2007;39:497–501.