

Zgrešeni raki zgornjih prebavil

Post-endoscopy upper gastrointestinal cancer (PEUGIC)

Katja Tepoš*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnica Celje

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 44–49

Ključne besede: zgrešen rak zgornjih prebavil, kvaliteta endoskopije zgornjih prebavil, maligne bolezni zgornjih prebavil

Keywords: post-endoscopy upper gastrointestinal cancer, quality of upper gastrointestinal endoscopy, upper gastrointestinal cancer

IZVLEČEK

V zahodnih državah, tudi v Sloveniji, maligne bolezni zgornjih prebavil odkrivamo pozno, pogosto že v razsejanem stadiju, ko so terapevtske možnosti omejene. Vzrok za to je v poznem pojavljanju simptomov in poznem obisku zdravnika, vendar je v do 10 % primerov bolnik znotraj treh let pred postavitvijo diagnoze že imel endoskopijo zgornjih prebavil. Z bolj natančno in kvalitetno endoskopijo bi bilo možno te maligne bolezni odkriti v zgodnjem stadiju že ob predhodni endoskopiji. Za to pa je potrebno vpeljati indikatorje kvalitete za endoskopijo zgornjih prebavil, standardizirati izvid s fotodokumentacijo, izboljšati znanje glede uporabe kromoendoskopije in endoskopskih znakov preneoplastičnih sprememb ter zgodnjega raka. V tem prispevku je zbran pregled objavljenih raziskav na temo zgrešenih rakov zgornjih prebavil.

ABSTRACT

Upper gastrointestinal (UGI) cancers in Western countries, including Slovenia, are commonly presented in advanced stages with a decreased likelihood of curative treatment. That is in part due to the late presentation of symptoms and consequent delay in upper endoscopy. However, up to 10% of patients with UGI cancer have had prior endoscopy within three years before diagnosis. With improved precision and quality of upper endoscopy, the detection of subtle, early stages of UGI cancer on index endoscopy could be improved. To achieve this, it is necessary to implement indicators of quality, standardised endoscopy reports with photo documentation, and improve our knowledge of chromoendoscopy and endoscopic characteristics of preneoplastic lesions and early UGI cancer. This article includes a review of the literature on post-endoscopy UGI cancer.

*Katja Tepoš, dr. med., spec. gastroenterolog, FEBGH

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

E-pošta: tepes.katja@gmail.com

UVOD

Diagnoza raka zgornjih prebavil se najpogosteje postavi z gastroskopijo. Če je maligna bolezen ugotovljena znotraj 3 let po predhodno opravljeni gastroskopiji, govorimo o zgrešenem raku. V priporočilih Britanskega združenja za gastroenterologijo (BSG) svetujejo, da bi stopnjo zgrešenih rakov morali spremljati kot enega izmed indikatorjev kvalitete dela endoskopista (1).

V Sloveniji je bila v obdobju 2015 do 2019 incidenca raka želodca pri moških 26,7/100 000 prebivalcev in pri ženskah 16,4/100 000 prebivalcev, medtem ko je bila incidenca raka požiralnika pri moških 6,9/100 000 in pri ženskah 2,0/100 000 prebivalcev. Obe vrsti raka redko odkrijemo v zgodnjem stadiju, rak požiralnika le v 12,5 % in rak želodca v 20,8 %. Zato je tudi 5-letno preživetje pri obeh nizko, pri raku požiralnika približno 12 % in pri raku želodca približno 30 %, in se v zadnjih letih ni bistveno spremenilo (2). Z izboljšanjem detekcije zgodnjih rakov in z zmanjšanjem stopnje zgrešenih lezij se bomo lahko vsaj delno približali Azijskim državam, kjer je 5-letno preživetje pri raku želodca več kot 60 %. Seveda pa izboljšanje preživetja pri njih ni povezano le z zmanjšanjem stopnje zgrešenih rakov, ampak tudi z uvedbo sekundarne preventive raka želodca (3).

Glede na podatke iz Evrope in opravljene meta-analize vemo, da stopnja zgrešenih rakov zgornjih prebavil ni tako redek pojav in znaša med 6–11 %. Cilj tega preglednega članka je predstaviti problem zgrešenih rakov zgornjih prebavil, z njim povezane dejavnike tveganja in opredeliti morebitne možnosti za zniževanje incidence zgrešenih rakov.

ZGREŠENI RAKI ZGORNJIH PREBAVIL (PEUGIC)

Definicija

Zgrešeni raki zgornjih prebavil so po definiciji tisti, kjer so bolniki imeli negativno gastroskopijo (EGDS) 3 leta pred postavitvijo diagnoze. Čas 3 let je bil dolo-

čen glede na trajanje kancerogeneze malignih bolezni zgornjih prebavil. V večini raziskav prve 3–6 mesecev po negativni EGDS izpustijo iz analize, saj so te preiskave ponavadi že predvidene kontrole npr. ulkusov želodca, ezofagitisa v Barrettovem požiralniku itd.

V tuji literaturi se najdejo tri različna poimenovanja zgrešenih rakov, ki so si po definiciji podobna: PEUGIC (post-endoscopy upper gastrointestinal cancer), PGGC (post-gastroscopy gastric cancer) in MUGC (missed upper gastrointestinal cancer).

V tem preglednem članku bomo uporabljali kratico PEUGIC, ki je tudi v tuji literaturi najpogostejša in vključuje maligne bolezni požiralnika, želodca in dvajstnika.

Epidemiologija PEUGIC-a

Menon s sodelavci je objavil meta-analizo (4), kjer je bilo dokazano, da se na 400 opravljenih gastroskopij (EGDS) zgreši 1 zgodnji rak, incidenca PEUGIC-a je bila kar 11 %. Pimento-Melo s sodelavci (5) je v meta-analizo vključil 22 raziskav samo zgrešenih rakov želodca (11 iz vzhodnih in 11 iz zahodnih držav) s skupno 69 061 vključenimi bolniki. Ugotovljena stopnja PEUGIC-a želodca je bila 9,4 % (95 % CI 5,7–13,1 %). Tako na zahodu kot na vzhodu je bila lokacija PEUGIC-a najpogosteje v korpusu želodca, in sicer v 47 % v zahodnih državah in v 39 % v vzhodnih državah.

V angleški kohorti (6) 4249 rakov želodca in 5239 rakov požiralnika je bila stopnja PEUGIC-a požiralnika 5,3 % in PEUGIC-a želodca 8,3 %, vendar so v tej raziskavi izključili bolnike z Barrettovim požiralnikom. V novejši raziskavi Kamrana s sodelavci (7) je bila v dveh endoskopskih centrih v Angliji stopnja PEUGIC-a 6,7 %. V tej študiji bolniki z Barrettovim požiralnikom niso bili izključeni in je bil zato delež zgrešenih rakov požiralnika (83 % vseh PEUGIC-ov) mnogo višji v primerjavi z zgrešenimi raki želodca (13 %). V kar 40 % je bil zgrešen malignom ravno adenokarcinom v Barrettovem požiralniku.

V raziskavi KO za gastroenterologijo v Ljubljani (8) so po analizi 29 627 gastrokopij v obdobju 9 let ugotovili PEUGIC želodca v 7,3 % in PEUGIC požiralnika v 4,4 %. Iz analize so izključili sledenje displastičnih polipov, Barrettovega požiralnika in napotitve na terapevtske posege že ugotovljenih displastičnih lezij.

Na Poljskem (9) so izvedli nacionalno analizo, v katero so vključili več kot 4 milijone bolnikov, ki so imeli opravljenih 5 877 674 EGDS. Ugotovili so, da je bila stopnja PEUGIC-a 6 %. V subanalizi posameznih malignih boleznih je bil v 6,1 % zgrešen adenokarcinom požiralnika, v 5,7 % adenokarcinom želodca in v 4,2 % ploščatocelični karcinom požiralnika.

V meta-analizi iz leta 2022 (10), kjer je bilo vključenih 25 raziskav in 81 164 rakov zgornjih prebavil, je bila stopnja PEUGIC-a 9,7 %. Srednji čas pojava PEUGIC-a je bil 17 mesecev po prvotno negativni gastrokopiji.

Rezultati objavljenih raziskav se nekoliko razlikujejo zaradi različne incidence posameznih rakov v državah, zaradi različnih vključitvenih kriterijev (le nekatere raziskave vključujejo preneoplastične spremembe, kot je Barrettov požiralnik) in različnega časovnega obdobja PEUGIC-a (znotraj 3 let, 3–36 mesecev ali 6–36 mesecev po opravljeni prvotno negativni EGDS). Kljub razlikam je prisotna pomembna stopnja PEUGIC-a v zahodnih državah, ki znaša med 6–11 %.

Dejavniki tveganja za PEUGIC

V literaturi je bilo prepoznanih že več dejavnikov tveganja, ki so povezani z zgrešenimi raki zgornjih prebavil. Dejavniki tveganja se v nekaterih študijah razlikujejo, določeni so si celo nasprotujoči.

Angleži (6) so z multivariatno analizo ugotovili, da je PEUGIC pogostejši pri mlajših bolnikih (OR 1,02; 95 % CI 1,01–1,03; $p < 0,0001$), pri bolnikih z več komorbidnostmi (OR 1,35; 95 % CI 1,13–1,61, $p < 0,0001$), nižjim socioekonomskim stanjem (OR 1,31; 95 % CI 1,09–1,59, $p = 0,005$) in pri bolnikih

z gastroezofagealno refluksno boleznijo, kjer je bil PEUGIC požiralnika 3 x pogostejši in PEUGIC želodca 2 x pogostejši. Po drugi strani znaki alarma niso bili povezani z zgrešenimi raki (OR 0,32; 95 % CI 0,26–0,40, $p < 0,0001$), saj je ob teh simptomih ponavadi že prisotna napredovala oblika maligne bolezni, ki je endoskopsko jasno vidna.

V nacionalni raziskavi na Poljskem (9) je bil PEUGIC pogostejši pri ženskah (OR 1,3; 95 % CI 1,2–1,4, $p < 0,001$), pri bolnikih z več komorbidnostmi (Charlson comorbidity index (CCI) mild: OR 2,7, 95 % CI 2,4–3,0; CCI moderate: OR 4,2, 95 % CI 3,6–4,9; CCI severe: OR 6,0, 95 % CI 4,7–7,5; $p < 0,001$) in v primeru opravljene ambulantne preiskave (OR 1,3; 95 % CI 1,2–1,5, $p < 0,001$).

Na KO za gastroenterologijo v Ljubljani (8) so v raziskavi dokazali, da je PEUGIC povezan s krajšim časom trajanja EGDS in odsotnostjo odvzema biopsij. Kar v 64,3 % primerov PEUGIC-a ni bilo odvzetih nobenih biopsij med preiskavo. Tudi v tej raziskavi znaki alarma niso bili povezani s PEUGIC-om, prav tako ni bilo najdene povezave s spolom ali nižjo starostjo.

V meta-analizi, ki je vključevala 25 raziskav (10), so potrdili, da PEUGIC ni povezan z znaki alarma (disfagija OR 0,37, hujšanje OR 0,58), pogostejši pa je bil pri ženskah (OR 1,3) in pri bolnikih z refluksno simptomatiko (OR 2,64).

Angleži so iz svoje Nacionalne endoskopske baze podatkov analizirali karakteristike endoskopistov v povezavi s stopnjo PEUGIC-a. Rezultate so prikazali na mednarodnem kongresu, vendar še niso objavljeni. Preliminarni podatki kažejo na to, da endoskopisti z nižjo stopnjo PEUGIC-a izvajajo EGDS pri indikacijah z visokim tveganjem, uporabljajo več sedacije, so imeli formalno edukacijo iz EGDS in opravijo manj EGDS zaporedoma. Zanimivo pa so tisti endoskopisti, ki so imeli večjo stopnjo PEUGIC-a, jemali več biopsij (hitri ureazni test za *H. pylori* je bil izključen iz analize), kar je ravno nasprotno kot pri nekaterih drugih raziskavah do sedaj. Verjeten vzrok je ravno

v pozornosti endoskopistov, saj odvzem biopsij brez natančnega pregleda sluznice ne izniči možnosti zgrešenih lezij.

V meta-analizi iz leta 2022 (10) so pregledali tudi diagnoze prvotno negativnih EGDS in ugotovili, da je bila v primeru PEUGIC-a požiralnika prvotna gastroskopijska normalna v 17 %, ezofagitis je bil opisan v 26 %, v 18 % je bila prisotna impakcija hrane in hiatalna hernija ter v 10 % strikture. Pri PEUGIC-u želodca je bila prvotna gastroskopijska normalna v 25 %, v 28–32 % je bil prisoten gastritis ali erozije, v 23 % intestinalna metaplazija ali ulkus želodca, v 22 % suspektna lezija želodca in v 4,8 % polip želodca.

V Angliji (7) so naredili raziskavo, kjer so poglobljeno analizirali prvotno lažno negativno gastroskopijo in vzroke za pojav PEUGIC-a. Ugotovljen je bil velik pomanjkljaj pri fotodokumentaciji, kar v tretjini primerov je bil izvid brez slik, slike retroverzije in descendentnega dvanajstnika pa so bile prisotne le v 32–38 %. Potrdili so tudi korelacijo med številom endoskopij na leto in stopnjo PEUGIC-a: endoskopisti, ki so letno naredili več EGDS, so imeli nižjo stopnjo PEUGIC-a. V podrobnejši analizi prvotne negativne gastroskopije, ki je privedla do PEUGIC-a, so ugotovili, da je bila v 34,8 % lezija ugotovljena, vendar ni bila pravilno opisana in ni bila sprejeta pravilna odločitev glede biopsij ter predvidene kontrole. V 33,7 % je bila lezija zgrešena zaradi slabe kvalitete EGDS in kontrola ni bila pravilno predvidena. V 3,4 % pa je bil vzrok za PEUGIC administrativno odstopanje od predvidene kontrolne obravnave. Tako so zaključili, da bi lahko preprečili 71 % PEUGIC-a. Tudi v edini slovenski raziskavi PEUGIC-a so ugotovili, da je bila lezija na prvotni negativni EGDS zgrešena v 65,5 % in v 34,4 % je bilo pomanjkljivo sledenje videne lezije (8).

MOŽNOSTI ZNIŽEVANJA INCIDENCE PEUGIC-A

Možnosti za izboljšanje in s tem znižanje incidence PEUGIC-a so tako v izboljšanju kvalitete EGDS kot tudi boljši edukaciji in prepoznavi včasih težko vidnih displazij in zgodnjih rakov.

Iz raziskav detekcije adenomov in seriranih lezij v debelem črevesju vemo, da je čas preiskave pomemben dejavnik za izboljšanje kvalitete. Tako se je izkazalo tudi pri EGDS. Že Gupta s sodelavci je leta 2012 (11) v svoji raziskavi pokazal, da je pri daljšem pregledovanju Barrettovega požiralnika (> 1 min na cm) pomembno izboljšana detekcija tako suspektnih lezij (54,2 % v primerjavi z 13,3 %) kot tudi displazij visoke stopnje in adenokarcinoma požiralnika (40,2 % v primerjavi z 6,7 %). Podobno so za detekcijo preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb v želodcu dokazali Teh in sod. v Singapurju (12), kjer so bolj natančni endoskopisti (čas preiskave > 7 min) ugotovili dvakrat več atrofije in intestinalne metaplazije (14 % vs 6 %; OR 2,5, 95 % CI 1,52–4,12) ter skoraj trikrat več displazije in zgodnjih rakov (3,4 % vs 1,3 %; OR 3,42, 95 % CI 1,25–10,38). Zato je sedaj eden izmed indikatorjev kvalitete glede na ESGE priporočila tudi zadosten čas preiskave, ki naj bo pri diagnostični gastroskopiji vsaj 7 min (13).

Drugi pomemben dejavnik je pravilna fotodokumentacija in uporaba standardiziranih izvidov z uporabo mednarodnih klasifikacij in priporočil (13). Evropska priporočila svetujejo zajem vsaj 10 slik (proksimalni in distalni požiralnik, EG stik, kardija in fundus v inverziji, mala in velika krivina korpusa, angularna guba, antrum, bulbus dvanajstnika in descendentni dvanajstnik) ter še dodatne slike vsake najdene patologije. V času objave indikatorjev kvalitete sicer ni bilo objavljenih raziskav o izboljšanju detekcije zaradi strukturirane fotodokumentacije, vendar je bilo mnenje strokovnjakov in endoskopskih združenj, da je ustrezna foto-dokumentacija indirektni indikator kvalitete in kaže na natančen pregled med EGDS (14, 15). Kasneje (16) je bila objavljena retrospektivna analiza 111 962 EGDS, kjer so preučevali vpliv prikaza papile Vateri na detekcijo displazije in zgodnjega raka. V multivariatni analizi je bila fotodokumentacija papile Vateri napovedni dejavnik za boljšo detekcijo displastičnih sprememb zgornjih prebavil (OR 1,31, 95 % CI 1,03–1,68, $p = 0,03$). Seveda pa je pri vseh najdenih spremembah potrebno upoštevati Evropska priporočila ESGE za odvzem biopsij (17), saj so glede na zgornje raziskave nepravilni odv-

zemi pogosto povezani z zgrešenimi displazijami in zgodnjimi raki.

Standardiziran izvid z enotno terminologijo in uporabo mednarodnih klasifikacij ter priporočil je pomemben tako za pacienta in zdravstveno osebje kot tudi za nacionalni zdravstveni sistem, saj omogoča oceno kakovosti obravnave (13, 18). V Sloveniji smo skupaj s programskim podjetjem izdelali ustrezen strukturiran izvid. Uporabljene so vse relevantne mednarodne klasifikacije, ki so bile sprejete z najširšim konsenzom in so integrirane v strukturiran endoskopski izvid, upoštevajoč praktičen in do uporabnika prijazen sistem, ki se lahko po potrebi spreminja in dopolnjuje (18), vendar zaenkrat še ni uveljavljen v vseh ustanovah v Sloveniji.

Vse več je tudi podatkov o pomembnosti dobre priprave bolnikov in primerni očiščenosti sluznice z uporabo mukolitikov in sredstev proti penjenju (19). Z uporabo premedikacije s simetikonom in N-acetilcisteinom 20 minut pred EGDS je preglednost in očiščenost sluznice statistično pomembno izboljšana (19, 20). Odlična preglednost požiralnika je bila opisana v 91,1 % in želodca v 76,2 %, medtem ko je imela skupina, ki ni prejela premedikacije, odlično očiščenost prisotno le v 71,4 % v požiralniku in v 38,8 % v želodcu ($p < 0,001$; 20). Zato za izboljšanje preglednosti Azijski konsenz priporoča uporabo mukolitikov in sredstev proti penjenju. (21). V Evropi podobno priporočilo še ni sprejeto. Več različnih točkovnikov za oceno očiščenosti sluznice je že objavljenih v literaturi, kot npr. Crema Stomach Cleaning Score, ki je zelo podoben Boston Bowel preparation indeksu, le da se tukaj v oceni upošteva tudi količina vode, ki je potrebna za spiranje sluznice, in ne očiščenost sluznice po spiranju (19). Vendar noben točkovnik še ni validiran, zato ESGE priporočila zaenkrat svetujejo le vključitev opisa vsebine (ostanki hrane, kri, žolč, mehurčki) in potrebe po spiranju sluznice (13).

Dobro sodelovanje bolnika med EGDS je predpogoj, da lahko sluznico natančno pregledamo. Iz izkušenj vemo, da bolniki preiskavo prenašajo različno dobro.

V letu 2022 (22) so objavili rezultate raziskave, kjer je bila detekcija majhnih (< 10 mm) lezij v zgornjih prebavilih boljša v skupini, ki je prejela sedacijo s propofolom (2,80 % vs 2,02 %, $p < 0,001$). Pri uporabi sedacije je bilo tako trikrat več najdenih majhnih neoplazij (0,16 % vs 0,05 %, $p = 0,023$). Z višjo stopnjo detekcije neoplazij so bili povezani tudi odvzemi biopsij, ki so bili pogostejši ravno v sedirani skupini bolnikov (41,4 % vs 36,4 %, $p < 0,001$). V drugi raziskavi (23), kjer so vsi bolniki pred EGDS prejeli tudi sredstvo proti penjenju, pa je bilo dokazano, da so v sedirani skupini endoskopisti pogosteje uporabljali klasično kromendoskopijo in povečevalno endoskopijo ($p < 0,001$) ter odkrili več displazij visoke stopnje in raka v korpusu želodca ($p = 0,001$). V Sloveniji v namene sedacije uporabljamo predvsem midazolam z ali brez fentanila. V dvojno slepi randomizirani raziskavi (24) so dokazali, da je ob sočasni uporabi fentanila odmerek uporabljenega midazolama nižji (4 mg v primerjavi s 5,2 mg pri monoterapiji). Med preiskavo so bili bolniki bolj mirni, manj je bilo spahovanja ($p < 0,001$), čas trajanja preiskave je bil krajši (8,5 vs 11,1 minut, $p = 0,001$) in ni bilo pomembne razlike v času opazovanja po EGDS med obema skupinama.

Glede na objavljene dejavnike tveganja je potrebno posebno pozornost nameniti tudi bolnikom z anamnezo onkološke bolezni v ORL področju ter s prisotnimi preneoplastičnimi spremembami požiralnika in želodca. Pomembno je tudi upoštevati, da se zgodnje spremembe ne bodo kazale z znaki alarma, zato je potrebno aktivno iskanje preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb pri vseh bolnikih, kot to delamo vsakodnevno pri endoskopiji spodnjih prebavil.

Ker vsak dan naredimo veliko endoskopij, ne smemo podcenjevati tudi pomembnosti optimizacije okolja v endoskopskem prostoru, ergonomske postavitve aparatov in monitorja ter dobre komunikacije in dela v timu.

Samo z izboljšanjem vseh dejavnikov in optimizacijo dela bomo v prihodnje lahko naredili podoben napre-

dek pri EGDS, kot smo ga v zadnjih 15 letih videli pri endoskopiji spodnjih prebavil (25).

ZAKLJUČEK

Incidenca zgrešenih rakov zgornjih prebavil je v zahodnih državah še vedno previsoka. Tako kot je bil v zadnjem desetletju narejen pomemben napredek na področju kolonoskopije z izboljšanjem kvalitete in detekcije polipov, bi bilo sedaj v zahodnem svetu potrebno večji poudarek nameniti tudi izboljšanju endoskopije zgornjih prebavil in odkrivanju zgodnjega raka.

Za doseg tega cilja je potrebno izboljšati poznavanje endoskopskih značilnosti preneoplastičnih in neoplastičnih sprememb ter upoštevati indikatorje kvalitete gastrokopije. Predvsem pa je potrebno spremeniti pristop k endoskopiji zgornjih prebavil in aktivno iskati preneoplastične in neoplastične spremembe, kot smo tega že vajeni pri kolonoskopiji.

V Sloveniji smo v letošnjem letu pričeli z multicentrično raziskavo v namen opredelitve epidemiologije zgrešenih rakov zgornjih prebavil in z njimi povezanih dejavnikov tveganja.

Literatura

1. Beg S, Raganath K, Wyman A. et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut* 2017; 66:1886-1899.
2. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (15. 4. 2023).
3. Narii N, Sobue T, Zha L, et al. Effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Science* 2022; 113:3922-3931.
4. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2014; 2: E46-50.
5. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libanio D, et al. The missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(9):1041-9.
6. Cheung D, Menon S, Hoare J, et al. Factors Associated with Upper Gastrointestinal Cancer Occurrence After Endoscopy that Did Not Diagnose Cancer. *Dig Dis Sci* 2016; 61(9):2674-84.
7. Kamran U, King D, Abbasi A, et al. A root cause analysis system to establish the most plausible explanation for post-endoscopy upper gastrointestinal cancer. *Endoscopy* 2023; 55(02):109-118.
8. Gavrić A, Hanžel J, Zagar T, et al. Survival outcomes and rate of missed upper gastrointestinal cancers at routine endoscopy: a single centre retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32:1312-1321.
9. Januszewicz W, Witczak K, Wieszczy P, et al. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study. *Endoscopy* 2022; 54:653-660.
10. Alexandre L, Tsilegeridis-Legeris T, Lam S. Clinical and Endoscopic Characteristics Associated with Post-Endoscopy Upper Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2022; 162(4):1123-1135.
11. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(3):531-8.
12. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, et al. Longer examination time improves the detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3):480-487.
13. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48(9):843-64.
14. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26(1):11-22.
15. Brethauer M, Aabakken L, Dekker E et al. Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2016; 48:291-294.
16. Park JM, Lim CH, Cho YK, et al. The effect of photo-documentation of the ampulla on neoplasm detection rate during esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2019; 51(2):115-124.
17. Pouw RE, Barret M, Biermann K, et al. Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastro-Intestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021; 53.
18. Stefanović M, Tepeš B, Štabuc B, et al. Enotni in standardiziran izvid v gastrointestinalni endoskopiji. *Gastroenterolog* 2022; 2:99-103.
19. Manfredi G, Berte R, Iiritano E, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine for improving mucosal visibility during upper gastrointestinal endoscopy in a Western population. *Endosc Int Open* 2021; 9(2):E190-E194.
20. Elvas L, Areia M, Brito D, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49:139-145.
21. Chiu PWY, Uedo N, Singh R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia. *Gut* 2019; 68:186-197.
22. Wu H, Xin L, Lin JH, et al. Association between sedation and small neoplasm detection during diagnostic esophagogastroduodenoscopy: a propensity score-matched retrospective study. *Scand J Gastroenterol* 2022; 57(5):603-609.
23. Zhou J, Li Z, Ji R, et al. Influence of Sedation on the Detection Rate of Early Cancer and Precancerous Lesions During Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopies: A Multicenter Retrospective Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1230-1237.
24. Khan KJ, Fergani H, Ganguli SC, et al. The Benefit of Fentanyl in Effective Sedation and Quality of Upper Endoscopy: A Double-Blinded Randomized Trial of Fentanyl Added to Midazolam Versus Midazolam Alone for Sedation. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019; 2(2):86-90.
25. Tepeš B, Stefanović M, Štabuc B, et al. Quality Control in the Slovenian National Colorectal Cancer Screening Program. *Dig Dis* 2022; 40(2):187-197.