



**LATVIJAS**  
**UNIVERSITĀTE**  
UNIVERSITY OF LATVIA  
ANNO 1919

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**KUŅĀ VĒŽA ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS  
REZULTĀTU UN KVALITĀTES RĀDĪTĀJU  
ANALĪZE**

Promocijas darbs medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai  
ķirurģijas, onkoloģijas un hematoloģijas specialitātē

**Armands Sīviņš**

Rīga, 2012. gads



Eiropas Sociālā fonda projekts «Atbalsts doktoru studijām Latvijas Universitātē» Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004

Promocijas darbs izstrādāts:

**Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē**

SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas”

**Latvijas Onkoloģijas centrā**

Promocijas darba vadītāji:

Profesors, Dr.med. **Mārcis Leja** (Latvijas Universitāte)

Profesors, Dr.med. **Viesturs Boka** (Latvijas Universitāte)

Zinātniskais konsultants:

Profesors, Dr.med. **Franco Roviello** (Sienas Universitāte, Itālija)

Oficiālie recenzenti:

Profesore, Dr.habil.med. **Dace Baltiņa** (Rīgas Stradiņa Universitāte)

Profesors, Dr.habil.med. **Juris Bērziņš** (Latvijas Universitāte)

Profesors, Dr.med. **Giovanni de Manzoni** (Veronas Universitāte,  
Itālija)

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Profesore, Dr.habil.med. **Aija Žileviča** (Latvijas Universitāte)

Aizstāvēšana notiks 2012.gada 8.jūnijā plkst.14.00 Latvijas Universitātes Vēstures muzejā, Raiņa bulvārī 19, LU Medicīnas, Farmācijas un Bioloģijas zinātņu nozares promocijas padomes atklātā sēdē.

## Darbā lietotie saīsinājumi

### Medicīnā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Tā skaidrojums angļiski	Tā skaidrojums latviski
5FU	5 Fluorouracil	5 Fluorurocils
ASV	USA (Unated States of America)	Amerikas Savienotās Valstis
D1 limfadenektomija	D1 lymphadenectomy	Perigastrālo limfmezglu izdalīšana
D2 limfadenektomija	D2 lymphadenectomy	D1 + hepatoduodenālās saites limfmezglu, liesas artērija, liesas vārtu limfmezglu un augšējās mezenterālās artērijas limfmezglu izdalīšana
D3 limfadenektomija	D3 lymphadenectomy	D2 + paraaortālo limfmezglu izdalīšana
DT	Datortomography	Datora tomogrāfija
ECF	Epirubicin, cisplatin, fluorouracil	epirubicīnu, cisplatīnu un 5-FU
ĶMI	BMI (Body Mass Index)	Ķermeņa masas indekss
LOC	Latvia Oncology centre	Latvijas Onkoloģijas centrs
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy	Medicīnas pētījumu padomes kuņģa vēža adjuvanta infūzu ķīmijterapija
N attiecība	N ratio	Metastātisko un izmeklēto limfmezglu attiecība
POT	Perioperative blood tranfusion	Perioperatīvās asins pārliešanas
R0 rezekcija	R0 resection	Rezekcijas līnijās audzēja elementus neatrod
R1 rezekcija	R1 resection	Rezekcijas līnijās mikroskopiski konstatēti audzēja elementi
RAKUS	REUH (Riga East University hospital)	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
SIA	Ltd	Sabiedrība ar ierobežotu atbildību
SPL	Splenectomies	Splenektomijas

Saīsinājums	Tā skaidrojums angļiski	Tā skaidrojums latviski
US	Ultrasound	Ultrasonoskopija

### Matemātikā un statistikā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Tā skaidrojums angļiski	Tā skaidrojums latviski
ANOVA	Analysis of Variance	dispersijas analīze
CI	Confidence Interval	Ticamības intervāls
M	Mean	Mainīgā lieluma vidēji aritmētiskā vērtība
N	Number of patients	Pacientu skaits
<i>p</i> vērtība	<i>p</i> value	statistiska būtiskuma līmenis, varbūtība, ka ir spēkā nulles hipotēze
HR	Hazard ratio	Bīstamības attiecība
R	Correlation Coefficient	Korelācijas koeficients
SD	Standart deviation	Mainīgā lieluma standartnovirze
$\chi^2$	chi-square test	Hī kvadrāta tests

## Attēlu saraksts / List of figures

Nr.	Attēla nosaukums / Title of figure	Lpp./Page
1.	Saslimstība ar kuņģa vēzi pasaulē. Incidence of gastric cancer in the world.	14
2.	Kuņģa vēža makroskopiskā klasifikācija pēc Bormana ( <i>Bormann</i> ) Borrmann macroscopic classification of gastric cancer	21
3.	Kuņģa vēža intestināla un difūza tipu salīdzinājums Comparison intestinal and diffuse types of gastric cancer	22
4.	Limfmezglu grupu lokalizācija pēc Japānas kuņģa karcinomas klasifikācijas. Locations of lymph node stations. Adapted from Japanese classification of gastric carcinoma	28
5.	Analizēto un metastātisko limfmezglu skaita lineārās progresijas līkne 307 pacientiem, kuriem bija zināms izdalīto limfmezglu skaits ( $R = 0.289$ ; $R^2 = 0.089$ ; $p < 0.001$ ) Linear progression curve of the number of the analyzed and metastatic lymph nodes of 307 patients with known number of isolated lymph nodes ( $R = 0.289$ , $R^2 = 0,089$ , $p < 0.001$ )	53
6.	Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi TNM klasifikācijas pN grupām (log-rank metode: pN0 vs. pN1 vs. pN2, $p=0,001$ ; pN1 vs. pN2, $p = 0,508$ ) Survival analysis using Kaplan-Meyer method for PN groups by TNM classification (log-rank method: pN0 vs. pN1 vs. pN2, $p=0.001$ ; pN1 vs. pN2, $p=0.508$ )	55
7.	Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi N attiecības grupām (log-rank metode: pN0 vs. pN1 vs. pN2, $p=0.001$ ; pN1 vs. pN2, $p=0.017$ ) Survival analysis using Kaplan-Meyer method for N ratio groups (log-rank method: pN0 vs. pN1 vs. pN2, $p=0.001$ ; pN1 vs. pN2, $p=0.017$ )	56
8.	Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi ĶMI grupām (log-rank metode: ĶMI < 25 vs. ĶMI 25-30 vs. ĶMI >30, $p = 0,072$ ) Survival analysis using Kaplan-Meyer method for BMI groups (log-rank method: BMI<25 vs. BMI 25-30 vs. BMI>30, $p=0.072$ )	60

Nr.	Attēla nosaukums / Title of figure	Lpp./Page
9.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi ĶMI grupām (log-rank metode: pacientiem ĶMI ir &lt; 25 vs. ĶMI nav&lt;25, p = 0,071)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for BMI groups (log-rank method: in patients BMI&lt;25 vs. BMI is not &lt;25, p=0.071)</p>	61
10.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi ĶMI grupām (log-rank metode: pacientiem ĶMI ir 25-30 vs. ĶMI nav 25-30, p = 0,902)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for BMI groups (log-rank method: in patients BMI equals 25-30 vs. BMI is not 25-30, p=0.902)</p>	62
11.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi ĶMI grupām (log-rank metode: in patients BMI&gt;30 vs. BMI is not &gt;30, p=0.039)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for BMI groups (log-rank method: in patients BMI&gt;30 vs. BMI is not &gt;30, p=0.039)</p>	63
12.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL grupām (log-rank metode: pacientiem SPL ir veiktas vs. SPL nav veiktas, p=0.058)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for SPL groups (log-rank method: patients with SPL vs. patients with no SPL, p = 0.058)</p>	65
13.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi pēcoperāciju komplikācijām (log-rank metode: pacientiem ir komplikācijas vs. nav komplikāciju, p=0.012)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for postoperative complications (log-rank method: patients with complications vs. with no complications, p=0.012)</p>	66
14.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi POT grupām (log-rank metode: pacientiem ir veikta POT vs. nav veikta POT, p=0.005)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for POT groups (log-rank method: patients with POT vs. patients with no POT, p = 0.005)</p>	67

<b>Nr.</b>	<b>Attēla nosaukums / Title of figure</b>	<b>Lpp./Page</b>
15.	<p>Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL un POT grupām (log-rank metode: pacientiem nav SPL nav POT vs. SPL ar POT vs. POT bez SPL vs. SPL ar POT, p=0.018)</p> <p>Survival analysis using Kaplan-Meyer method for SPL and POT groups (log-rank method: patients with no SPL and no POT vs. patients with SPL with POT vs. patients with POT with no SPL vs. SPL without POT, p=0.018).</p>	68



## Tabulu saraksts / List of figures

Nr.	Tabulas nosaukums/ Title of table	Lpp./Page
1.	Kuņģa vēža intestināla un difūza tipu salīdzinājums Comparison intestinal and diffuse types of gastric cancer	24
2.	Kuņģa vēža stadijas Japānas kuņģa karcinomas klasifikācijā Japanese Classification of Gastric Carcinoma	31
3.	Ķirurģiskās ārsēšanas rezultātu un prognostisko faktoru salīdzinājums pēc totālas un subtotālas gastrektomijas ar D0 un D1 limfadisekciju. Comparison of results and indexes of surgical treatment after total and subtotal gastrectomies.	37-38
4.	N attiecība (Takagane, Terashima et al. 1999) N ratio (Takagane, Terashima et al. 1999)	43
5.	N attiecība (Bando, Yonemura et al. 2002) N ratio (Bando, Yonemura et al. 2002)	44
6.	N attiecība (Nitti, Marchet et al. 2003). N ratio (Nitti, Marchet et al. 2003).	44
7.	Dzīvildze saistībā ar pacientu klīniski-patoloģiskiem raksturojumiem Survival in accordance with the clinicopathological features of the patients	54
8.	Cox regresijas analīze TNM klasifikācijas pN grupām un N-attiecības pNR grupām. Cox regression analysis for pN groups and N ratio pNR groups by TNM classification.	58
9.	Resultātu kopsavilkums Summary of results	69-71

## Anotācija

Pētījumā tika analizēti kuņģa vēža pacientu dzīvildzi ietekmējoši riska faktori: komplikācijas, paaugstināts ķermeņa masas indekss, splenektomijas, asins pārliešanas un operācijas laikā izdalīto limfmezglu skaita atvasināts parametrs – N attiecība (metastātisko un izmeklēto limfmezglu attiecība), SIA Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra Latvijas Onkoloģijas centrā radikāli operētiem kuņģa vēža pacientiem.

**Rezultāti:** Nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp pN1 un pN2 pacientu grupām pēc TNM klasifikācijas. Izmantojot N attiecību (1–25% vs. < 25%), tika konstatēta ievērojama atšķirība starp pNR1 un pNR2 apakšgrupām (vidēji [95% CI] dzīvildze bija 71.8 [54.4–89.1] un 46.4 [38.4–54.4] mēneši pNR1 un pNR2 apakšgrupās, attiecīgi) ( $p = 0.017$ ). Komplikācijas novēroja 14,8%, pacientiem ar  $\text{KMI} < 25$  17,9% ( $p=0,062$ ),  $\text{KMI} 25-30$  12,9% ( $p=0,365$ ) un  $\text{KMI} > 30$  10,5% ( $p=0,195$ ), sakarība starp  $\text{KMI}$  un komplikācijām nebija statistiski ticama ( $p=0,152$ ). Kaplan-Meier līknes parāda, ka ir statistiski nozīmīgas dzīvildzes atšķirības dažādās  $\text{KMI}$  grupās ( $p=0,072$ ). Pēcoperācijas komplikācijas novēroja 94 (16,3%) pacientiem, no kuriem nomira 14 (2,4%). 94 pacientiem, kuriem novēroja pēcoperāciju komplikācijas, biežāk tika veiktas splenektomijas un asins pārliešanas (87,5% vs. 12,1%  $p < 0,0001$  un 93,8% vs 9,2%  $p < 0,0001$ ). 5 gadu dzīvildze bija labāka pacientiem, kuriem netika veikta splenektomija (42,6% vs. 25%  $p=0,005$ ) un asins pārliešanas (43,3% vs. 22,9%  $p=0,006$ ). Piecu gadu dzīvildze ir labāka, ja pacientam netika novērotas pēcoperāciju komplikācijas (44,3% vs. 32,5%  $p=0,048$ ) un pacientiem, kuriem netika veiktas perioperatīvas asins pārliešanas (43,8% vs. 27,5%  $p=0,045$ )

**Secinājumi:** kad izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par 15, N attiecības izmantošanai nav lielas klīniskas nozīmes.  $\text{KMI}$  neietekmē komplikāciju biežumu, pēcoperācijas mirstību un komplikāciju smagumu. Īstermiņā dzīvildze dažādās  $\text{KMI}$  grupās neatšķiras un nav saistīta ar ārstēšanas kvalitāti. Splenektomijas ar un bez perioperatīvām asins pārliešanām neietekmē pacientu 5 gadu dzīvildzi. Pēcoperāciju komplikācijas un perioperatīvās asins pārliešanas ietekmē pacientu 5 gadu dzīvildzi.

## Annotation

The study analyzed the factors having impact on the survival of gastric cancer patients: complications, increased Body Mass Index (BMI), splenectomies, blood transfusions and a parameter derived from the number of isolated lymph nodes during the surgery – N ratio (the ratio between metastatic and examined lymph nodes) in radically operated gastric cancer patients of Riga East University Hospital Ltd., clinic „Latvia Oncology Centre".

**Results:** There is no significant difference in survival between pN1 and pN2 groups by TNM classification. Using N ratio (1-25% vs. <25%), significant difference between sub-groups pNR1 and pNR2 was detected (in average [95% CI] the survival was 71.8 [54.4–89.1] and 46.4 [38.4–54.4] months in subgroups pNR1 and pNR2, respectively) ( $p=0.017$ ). Complications were observed in 14.8%, in the patients with BMI<25 - 17.9% ( $p=0.062$ ), in patients with BMI 25-30 - 12.9% ( $p=0.365$ ), and in patients with BMI>30 the complication rate was 10.5% ( $p=0.195$ ), the relationship between BMI and complications was not statistically significant ( $p=0.152$ ). The Kaplan-Meier curves show that statistically significant survival differences between BMI groups exist ( $p=0.072$ ). Postoperative complications were observed in 94% (16.3%) of the patients 14 (2.4%) of which died. From 94 patients who experienced post-operative complications, most often underwent splenectomy and hemotransfusions (87.5% vs. 12.1%  $p<0.0001$  and 93.8% vs. 9.2%  $p<0.0001$ ). 5-year survival was better in patients who did not underwent splenectomy (42.6% vs. 25%  $p=0.005$ ) and hemotransfusions (43.3% vs. 22.9%  $p=0.006$ ). Five-year survival rate was better when patients did not show postoperative complications (44.3% vs. 32.5%  $p=0.048$ ) and in patients who did not receive perioperative hemotransfusions (43.8% vs. 27.5%,  $p=0.045$ ).

**Conclusions:** In cases where the number of the examined lymph nodes is less than 15, N ratio has no great clinical significance. BMI affects neither the occurrence and severity of complications nor postoperative mortality. In a short-term time span, the survival of patients in different BMI groups did not differ different and apparently was unrelated to the quality of the treatment. Splenectomies and splenectomies with perioperative blood transfusions do not affect the 5-year patient survival. The postoperative complications and perioperative hemotransfusions have a statistically significant impact on patients' five-year survival.

## Satura rādītājs

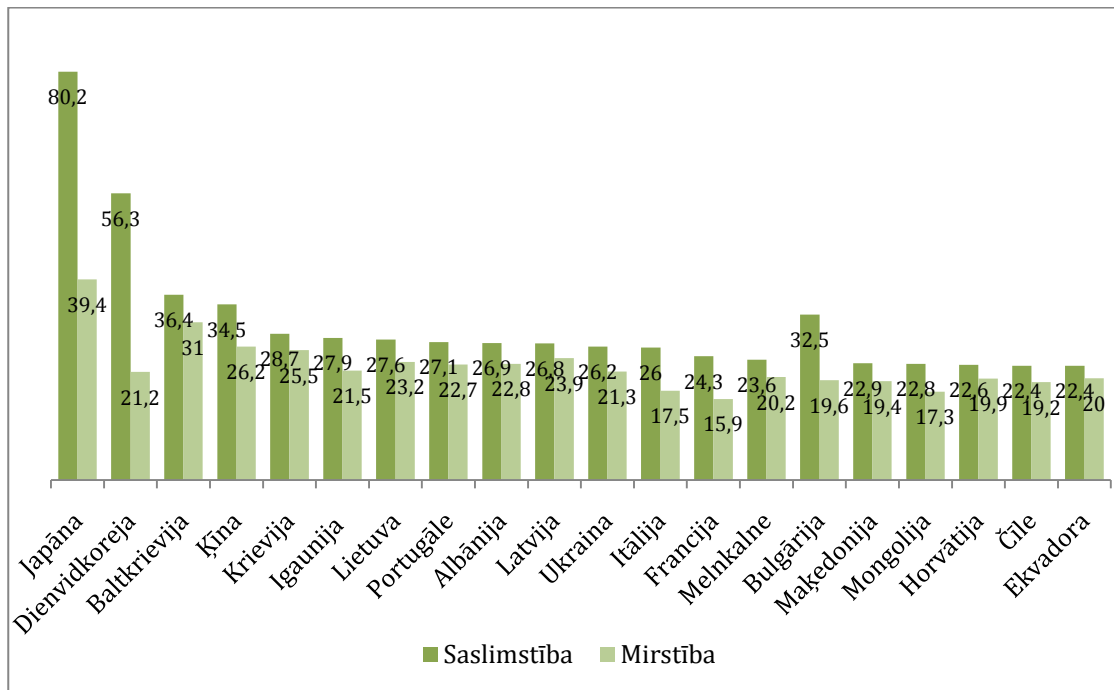
1. Ievads .....	14
1.1. Problēmas aktualitāte .....	14
1.2. Pētījumā izvirzītās hipotēzes .....	16
1.3. Darba mērķis .....	16
1.4. Darba uzdevumi .....	16
1.5. Pētījuma zinātniskā un praktiskā novitāte .....	17
1.6. Promocijas darba apjoms un struktūra .....	17
2. Literatūras apskats .....	18
2.1. Kuņģa vēzi predisponējošie faktori .....	18
2.2. Histoloģiskā kuņģa vēža klasifikācija .....	21
2.3. Kuņģa vēža stadijas TNM un JGCAS klasifikācijās .....	25
2.4. TNM klasifikācija (6. izdevums) .....	25
2.5. Japānas kuņģa karcinomas klasifikācija .....	27
2.6. TNM klasifikācijas salīdzinājums ar Japānas kuņģa karcinomas klasifikāciju (JKKK) .....	32
2.7. Kuņģa vēža klīniskās izpausmes .....	32
2.8. Kuņģa vēža diagnostika .....	33
2.9. Kuņģa vēža ārstēšana .....	34
2.10. Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas taktika .....	35
2.11. D0, D1, D2 un D3 limfadenektomijas .....	39
2.12. Kuņģa vēža prognostiskie faktori .....	41
2.13. Izdalīto limfmezglu skaits un N attiecība .....	42
2.14. Ķermeņa masas indeksa (ĶMI) ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu .....	45
2.15. Asins pārliešanu ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu .....	46
2.16. Splenektomiju ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu .....	47
2.17. Asins pārliešanu un splenektomiju mijiedarbība, kas ietekmē kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu .....	48
3. Materiāli un metodes .....	49
3.1. Pētījuma veids un ētiskie aspekti .....	49
3.2. Pētījuma populācija un iekļaušanas kritēriji .....	49
3.3. Ķirurģiskā ārstēšana .....	50
3.4. Histopatoloģiska izmeklēšana un N attiecības intervāls .....	50
3.5. Pēcoperācijas komplikāciju raksturojums .....	50
3.6. Perioperatīvas asins pārliešanas .....	51
3.7. Statistiskā analīze .....	51
4. Rezultāti .....	52
4.1. N attiecības ietekme uz kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem .....	52
4.2. Dzīvildzes analīze .....	53
4.3. Ķermeņa masas indeksa ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu .....	59
4.4. Splenektomiju un perioperatīvo asins pārliešanu ietekme uz ķirurģisko ārstēšanu .....	64
5. Diskusija .....	72
5.1. Ķirurģiskā ārstēšana un tās kvalitāte .....	72
5.2. N attiecība .....	74
5.3. Ķermeņa masas indeksa ietekme uz ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem .....	75
5.4. Splenektomiju un asins pārliešanu ietekme uz ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem .....	76
6. Secinājumi .....	79
6.1. Praktiskās rekomendācijas .....	80

Publikācijas par pētījuma tēmu .....	81
Ziņojumi starptautiskajās konferencēs par pētījuma tēmu: .....	82
Pateicības .....	84
Literatūras saraksts.....	85
Pielikums 1.....	90

# 1. Ievads

## 1.1. Problēmas aktualitāte

Kuņģa vēzis jeb kuņģa adenokarcinoma ir biežāk sastopamais kuņģa ļaundabīgais audzējs. No visām kuņģa onkoloģiskajām saslimšanām to konstatē 90-95% gadījumos. Pēdējo desmit gadu pētījumos ir novērotas kuņģa vēža anatomiskās lokalizācijas izmaiņas, proti, kuņģa distālās daļas vēža incidence samazinās, bet pieaug kuņģa kardiijas un proksimālās kuņģa daļas vēža gadījumu skaits (Devesa and Fraumeni 1999), (Shang and Pena 2005). Pēc Starptautiskās vēža pētījumu aģentūras (*International Agency for Research on Cancer (IARC)*) datiem pasaulē ik gadu ar kuņģa vēzi saslimst vairāk nekā 600 000 vīriešu un 330 000 sieviešu un pašreiz ieņem pasaulē 4. vietu starp visām onkoloģiskām saslimšanām. Lai arī kuņģa vēža incidence pēdējo trīsdesmit gadu laikā ir samazinājusies, tomēr tas joprojām ir nozīmīgs nāves iemesls visā pasaulē (Brennan 2005). No kuņģa vēža katru gadu nomirst aptuveni 700 000 cilvēku. Visaugstākā saslimstība ar kuņģa vēzi ir Japānā, Dienvidkorejā, Baltkrievijā, Ķīnā, Krievijā, Bulgārijā, Čīlē. Latvijā ir viena no augstākajām saslimstībām ar kuņģa vēzi Ziemeļeiropā, proti, 26,8 uz 100 000 (skat. 1. attēlu). No šī reģiona valstīm visaugstākā saslimstība ir Igaunijā.



1. attēls. Saslimstība ar kuņģa vēzi uz 100 000 iedzīvotājiem pasaulē pēc Starptautiskās vēža pētījumu aģentūras datu bāzes - Globocan 2008 datiem

Pacientiem ar kuņģa vēzi staru un ķīmijterapija nav pietiekami efektīva, tāpēc to agrīna kuņģa vēža diagnostika un standartizēta ķirurģiska ārstēšana ir vienīgie faktori, kas būtiski ietekmē pacientu dzīvildzi.

Lielākajos Eiropas specializētajos centros tiek veiktas gastrektomijas ar paplašinātām limfadenektomijām (D2, D3).

Latvijā katru gadu tiek diagnosticēti ap 700 jaunu kuņģa vēža gadījumu, vīriešiem kuņģa vēža saslimstība ir 21,7 uz 100 000 iedzīvotāju, mirstība 19,7 uz 100 000 iedzīvotāju. Diemžēl 2/3 no kuņģa vēža gadījumiem, tiek diagnosticētas vēlīnās (trešajā un ceturtajā) stadijās, ķirurģiska ārstēšana netiek standartizēta, pēdējo gadu laikā nav analizēti rezultāti un kvalitātes rādītāji. Nepietiekamas ķirurgu un patologu sadarbības rezultātā nebija vienota patohistoloģiskās izmeklēšanas protokola.

Pētījums tika veikts SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas” (RAKUS) klīnikā „Latvijas Onkoloģijas centrs” (LOC), kur ik gadu tiek radikāli operēti aptuveni 80% no visiem Latvijā operētiem kuņģa vēža pacientiem.

## **1.2. Pētījumā izvirzītās hipotēzes**

1. Latvijas Onkoloģijas centrā radikāli operēto kuņģa vēža pacientu klīniski-patoloģiskie rādītāji, pēcooperāciju komplikācijas un mirstība ir līdzīgi ar Eiropas un ASV ekspertīzes centros operēto pacientu datiem;
2. Kuņģa vēža ārstēšanas atkarīgie prognostiskie faktori liecina par ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti un ietekmē pacientu dzīvildzi.

## **1.3. Darba mērķis**

- Analizēt kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātus un kvalitātes rādītājus, to ietekmi uz pacientu dzīvildzi

## **1.4. Darba uzdevumi**

- Izvērtēt kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātus lielākajā specializētajā centrā Latvijā, noskaidrojot pēcooperāciju komplikāciju biežumu, raksturu, smaguma pakāpi un pēcooperācijas mirstību;
- Izanalizēt medicīnas dokumentāciju un ķirurģiskās ārstēšanas protokolus (operācijas protokolus), lai noskaidrotu galveno ķirurģiskās ārstēšanas kvalitātes rādītāju ietekmi uz dzīvildzi;
- Noskaidrot KMI ietekmi uz pēcooperāciju komplikāciju biežumu un mirstību;
- Noskaidrot splenektomiju ietekmi uz pēcooperāciju komplikāciju biežumu un mirstību;
- Noskaidrot perioperatīvo hemotransfūziju ietekmi uz pēcooperāciju komplikāciju biežumu un mirstību;
- Noskaidrot splenektomiju un perioperatīvo hemotransfūziju mijiedarbības ietekmi uz komplikāciju biežumu un pēcooperāciju mirstību;
- Noteikt korelāciju starp izmeklēto un metastātisko limfmezglu skaitu;
- Izvērtēt metastātisko un izmeklēto limfmezglu attiecības ietekmi uz kuņģa vēža pacientu dzīvildzi.
- Sadarbībā ar patologiem izstrādāt kuņģa vēža morfoloģiskās izmeklēšanas protokolu.



## **1.5. Pētījuma zinātniskā un praktiskā novitāte**

- Darbā analizēti 580 radikāli operēto kuņģa vēža pacientu ārstēšanas rezultāti. Pēdējo 15 gadu laikā no Baltijas reģiona nav nevienas starptautiski citētas publikācijas, kur tiktu analizēts tik apjomīgs materiāls;
- N attiecības prognostiskā nozīme tiek pētīta pārsvarā klīnikās, kurās izdalīto limfmezglu skaits ir 15 un vairāk. Pētījumā ir izvērtēta N attiecības prognostiskā nozīme ķirurģiski ārstētiem kuņģa vēža pacientiem gadījumos, kad izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par 15. Darbs būtu noderīgs informācijas avots ASV un Eiropas klīnikās
- Pieaugot Eiropas un ASV populācijā pacientu skaitam ar paaugstinātu ĶMI un ar to saistīto onkoloģisko risku, tiek analizēta ĶMI ietekme uz kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem, komplikāciju biežumu un 5 gadu dzīvildzi
- Pirmo reizi uz tik liela pacientu skaita tika analizēta splenektomiju un perioperatīvo asins pārliešanu mijiedarbība un tās ietekme uz 5 gadu dzīvildzi
- Darba rezultātā izstrādāts kuņģa vēža histoloģiskās izmeklēšanas protokols.

## **1.6. Promocijas darba apjoms un struktūra**

Promocijas darbs „Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu un kvalitātes rādītāju analīze” ir uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darba sadaļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, darba zinātniskā novitāte, praktiskās rekomendācijas, literatūras saraksts un pielikums. Darbs sastāv no 91 lappuses, tai skaitā 9 tabulām, 15 attēliem, 1 pielikuma un literatūras atsaucēm tekstā.

## 2. Literatūras apskats

### 2.1 Kuņģa vēzi predisponējošie faktori

Līdzīgi kā vairums onkoloģisko saslimšanu, kuņģa vēzis ir multifaktoriāla saslimšana, kuras patoģenēzē nozīmīga loma ir vides faktoriem, pacienta ģenētiskajai predispozīcijai un vīrusu un/vai bakteriālai infekcijai.

Riska faktori (Shang and Pena 2005) ir šādi:

- uzturs ar paaugstinātu sāls daudzumu vai konservantiem,
- eksogēnas kancerogēnas vielas,
- intragastrāli sintezējami kancerogēni (nitrātu pārvēršanās par nitrātiem),
- ģenētiskie faktori,
- *Helicobacter pylori* infekcija (PVO ir noteikusi *Helicobacter pylori* kā pirmās klases kancerogēnu ne-kardijas kuņģa vēzim),
- vīrusu infekcija (Epšteina Bara vīruss),
- kuņģa patoloģijas (atrofisks gastrīts, intestināla metaplāzija, displāzija).

Ģenētiskos faktoros, kas saistīti ar kuņģa vēzi, izdala atsevišķā grupā:

- interleikīna-1 polimorfisms,
- mikrosatelītu nestabilitāte,
- onkogēni: K-sam, c-met, c-erbB-2,
- šūnu proliferācijas un apoptozes mehānismu traucējumi: bcl-2, Cyclin D1, E2F-1, SC-1,
- ar šūnu matricas remodelāciju saistīto ģenētisko mehānismu traucējumi: ICAM-1, VCAM-1, E-cadherin (CDH1), beta-catenin, MMPs,
- neoangiogēze: VEGF, HIF-alpha, ECM1,
- epiģenētiskās izmaiņas: hipermetilēšana vai hipometilēšana ar DNS metiltransferāzi (DNMTs) un hromatīna stāvokļa represija ar histonu deacetilāzi (HDAC),
- tumora supresoru gēnu mutācijas: p16INK4a, p15INK4b, p73, p14ARF, p73, adenomatous polyposis coli (APC), BRCA1,
- DNS reparācijas sistēmas traucējumi: hMLH1,
- gēni, kas saistīti ar audzēja invāziju un metastāzēm: E-kadherīna gēns (CDH1), TIMP3, DAPK.

Kuņģa vēža vairāku etapu kancerogēnēzē dažādos posmos parādās ģenētiskas un epiģenētiskas patoloģijas, tostarp, onkogēnu un augšanas faktoru un/vai receptoru aktivācija, audzēja supresoru gēnu apspiešana, DNS reparācijas sistēmas bojājumi, šūnu adhēzijas molekulu un šūnu regulācijas cikla

traucējumi. Biežākās ģenētiskās patoloģijas ir gēnu amplifikācija, punktveida mutācijas un heterozigotā stāvokļa zudums, kamēr epigenētiskās patoloģijas ir DNS metilēšanas vai transkripcijas līmenī pārprodukcijas izraisīta gēnu “klusēšana” (*gene silencing*).

Ģenētiskā nestabilitāte, citozīna p guanīna (CpG) saliņu metilēšana, telomerāžu aktivēšana un p53 mutācijas ir raksturīgas agrīniem kuņģa vēža kancerogēnēzes etapiem. Ciklīna E un c-met gēnu amplifikācija un pārprodukcija ir bieži saistīta ar izplatītu kuņģa vēzi. Samazināta p27Kip1 produkcija ir sastopama gan agrīnam, gan vēlīnam kuņģa vēzim. Augšanas faktoru/citokīnu pārprodukcijas stimulēšana notiek ar multiplu autokrīnu mehānismu starpniecību. K-ras mutācija, HER-2/ c-erbB2 amplifikācija, APC mutācijas un p73 gēna heterozigotā stāvokļa zudums, galvenokārt, tiek novēroti labi diferencētiem audzējiem. Savukārt E-kadherīna un katetīna inaktivācija, kā arī K-sam un c-met amplifikācija bieži tiek novērota vāji diferencētām skiroza tipa karcinomām.

E-kadherīna gēna mutācija ir saistīta ar ģimenes pārmantotā kuņģa vēža gadījumiem. Tā tika atklāta Maori cilts pārstāvjiem 1963. gadā Jaunzēlandē. Ģenētiskās mutācijas rezultātā E-kadherīna daudzums ir samazināts vai tā funkcija ir traucēta 50% difūza un 14% jaukta kuņģa vēža pacientiem. E kadherīna funkciju zudumu gadījumā ir traucēta šūnu adhēzija un augšanu kontrolējošie signāli šūnā (Becker, Atkinson et al. 1994).

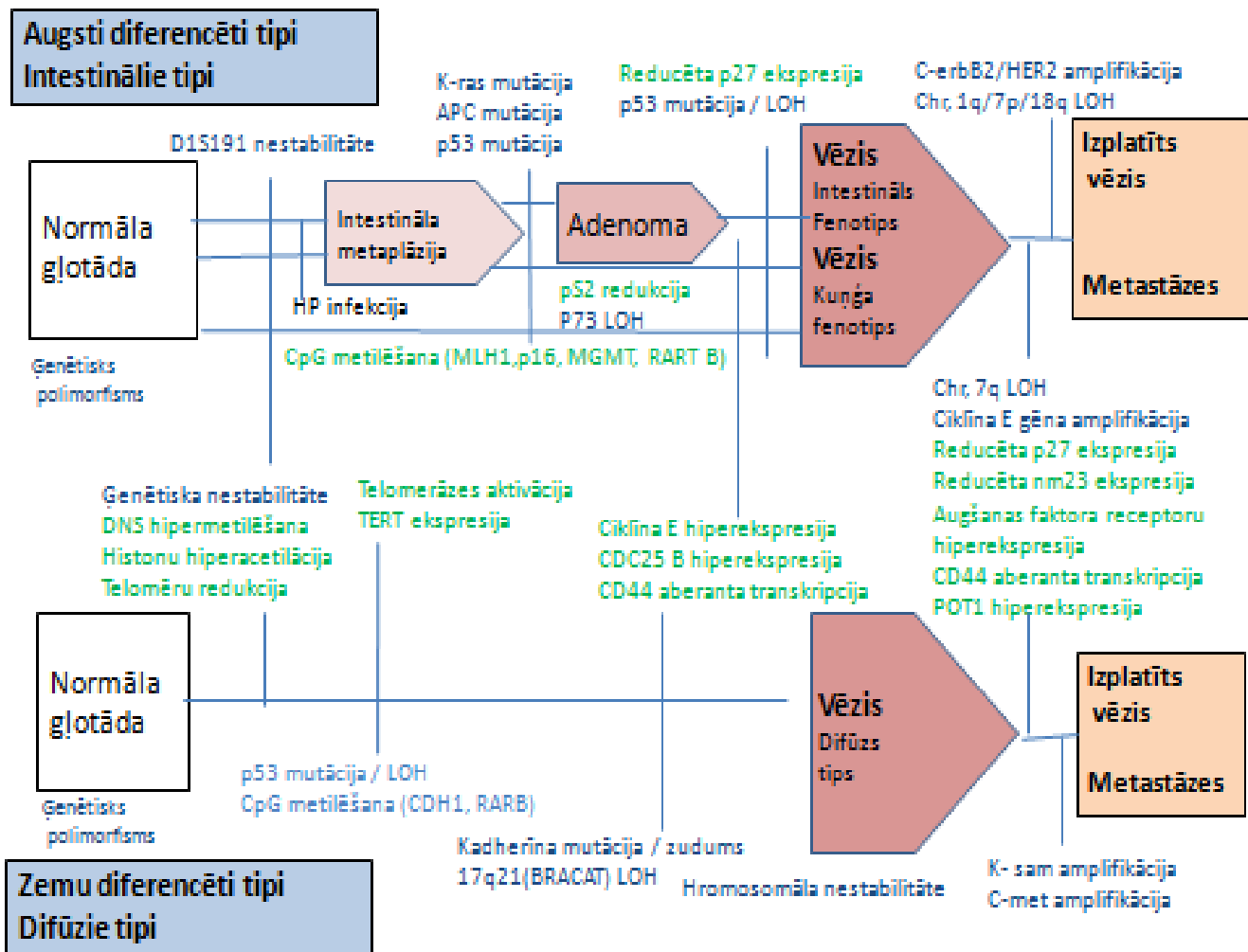
Pēdējos gados intensīvi tiek pētīta telomēru atkārtojumu un telomerāžu loma kuņģa kancerogēnēzē. Telomēru DNS sekvenci veido TTAGGG atkārtojumu tandēmi, kas aizsargā hromosomu galus no rekombinācijas un saplūšanas, tādējādi stabilizējot hromosomu struktūru. Šūnas kļūst nemirstīgas, atjaunojoties telomēram ar telomerāzes starpniecību. Telomerāžu aktivitāte ir cieši saistīta ar hTERT (*human telomerase reverse transcriptase* (hTERT)) produkciju un ir sastopama vairumā kuņģa adenokarcinomu neatkarīgi no histoloģiskā tipa un vēža stadijas (Yasui, Oue et al. 2001). Intestinālo metaplāziju un adenomu gadījumos telomerāžu aktivitāte arī ir paaugstināta, tomēr aktivitātes pakāpe nav tik augsta kā pie kuņģa adenokarcinomas. Epiteliālās šūnas, kas izdala hTERT un ir saistītas ar paaugstinātu telomerāžu aktivitāti pirmsvēža stāvokļos, iespējams, aktivē helikobaktēriju infekcija.

Ģenētiskā nestabilitāte, ar kuru bieži vien domā mikrosatelītu nestabilitāti, arī tiek intensīvi pētīta saistībā ar kuņģa adenokarcinomu. Mikrosatelītu nestabilitātes (MSI) mērķa gēni ir TGFBR1, IGFBP3, BAX, hMSH3, hMSH6 un MBD4 (Yasui, Oue et al. 2001). MSI izraisa ģenētisko bojājumu uzkrāšanās, kā rezultātā attīstās arī sporādiskā kuņģa adenokarcinoma. Aptuveni 30% kuņģa vēža gadījumos tiek atklāta MSI (Yamashita, Kato et al. 2003), (Mizoshita, Tsukamoto et al. 2005) un tā bieži ir sastopama labi diferencētos audzējos ar papildāru morfoloģiju. hMLH1 citozīna p guanīna saliņu hipermetilēšana un ekspresijas zudums ir galvenie MSI mehānismi, kurus sastop sporādisku kuņģa karcinomu gadījumos.

Epigenētiskie traucējumi ar kuņģa vēzi saistītos gēnos ir svarīgi posmi kuņģa vēža kancerogēnēzē. CpG saliņu metilēšanas traucējumi audzēja supresora gēnos izraisa transkripcijas

klusēšanu, inaktīvā gēnu un veicina audzēja attīstīšanos. Kuņģa adenokarcinomas gadījumā metilēšanas traucējumi ir novērojami virknē gēnu: p16MTS1/INK4A, CDH1 (E-kadherīns), hMLH1, RAR beta, RUNX3, MGMT (O6-metilguanīna metiltransferāze), TSP1 (trombospondīns-1), HLTF (helikāzei līdzīgs transkripcijas faktors), RIZ1 (ar retinoblastomas proteīnu saistīts cinka pirksta gēns 1) un CHFR gēns. 10-70% kuņģa adenokarcinomas gadījumos novēro DNS hipermetilēšanu un iepriekšminēto gēnu inaktivāciju. DNS metilēšanas traucējumu veids var atšķirties dažāda histoloģiskā tipa kuņģa adenokarcinomām. hMLH1 hipermetilēšana ir raksturīga labi diferencētām adenokarcinomām (Ogata, Tamura et al. 2001). Savukārt CpG saliņu metilēšana CDH-1 un samazināta E-kadherīna ekspresija biežāk novērota vāji diferencētām adenokarcinomām (skiroza tipa) (Oue, Shigeishi et al. 2001), (Yasui, Oue et al. 2001).

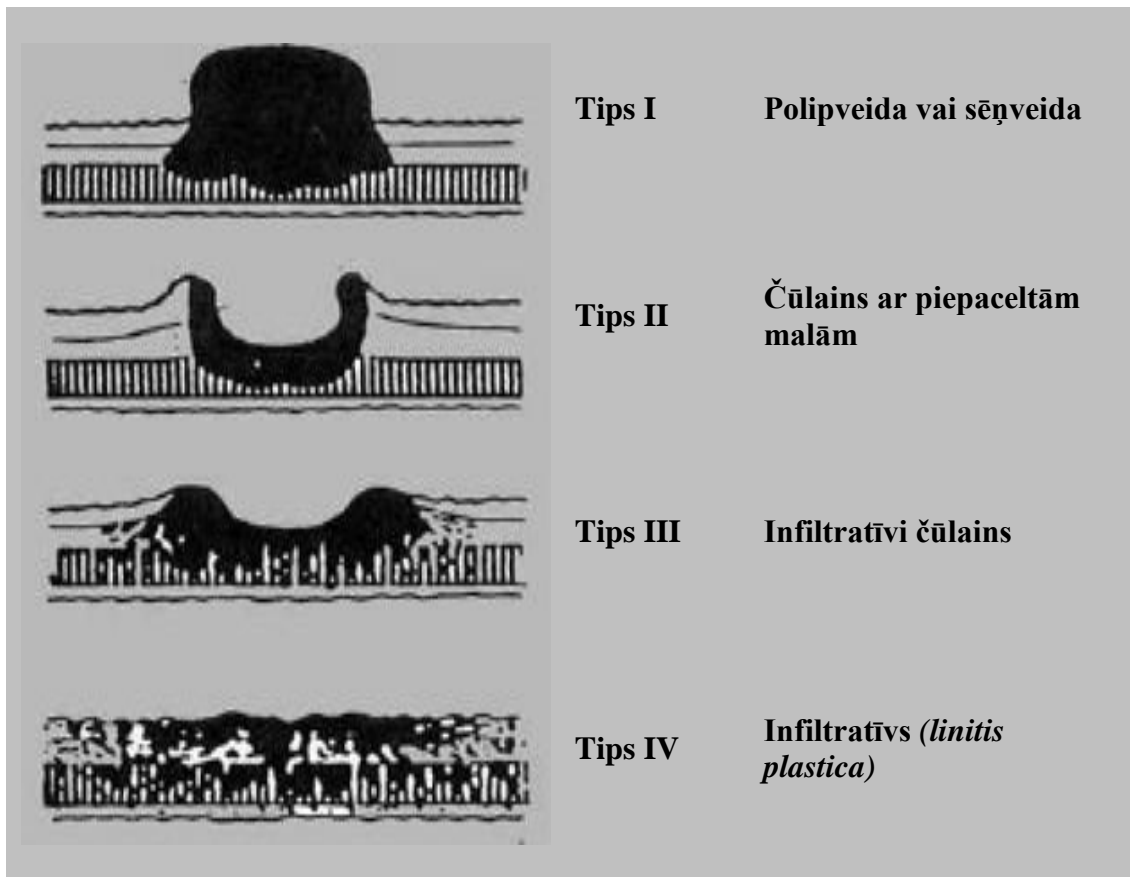
Ģenētiskais polimorfisms, kā kuņģa adenokarcinomas riska faktors, var būt iesaistīts dažādos ar audzēja kancerogēni saistītos procesos: gļotādas spējai pretoties *Helicobacter pylori* infekcijai vai citiem kancerogēniem, organisma individuālas imunoloģiskās atbildes īpatnībām, kancerogēnu detoksikācijas efektivitātei un antioksidantu aizsardzībai, organisma individuāla DNS reparācijas sistēmas efektivitātei; šūnu proliferācijas aktivitātei. Ģenētiskais polimorfisms, ģenētiskā nestabilitāte un epigenētiskie faktori mijiedarbībā ar/vai bez zināmiem ārējās vides (piem., uzturs ar paaugstinātu sāls un konservantu saturu, radiācija u.c.) faktoriem inducē kuņģa vēža kancerogēzes procesu. 2. attēlā ir parādīti divi iespējamie kuņģa vēža attīstības scenāriji, kā rezultātā attīstās intestināla vai difūza tipa kuņģa adenokarcinoma.



2. attēls. Divi kuņģa vēža attīstības scenāriji (zilā krāsā ir attēloti ģenētiskie faktori, zaļā krāsā - epiģenētiskie faktori) (Kaminishi, Shimizu et al. 2007)

## 2.2. Histoloģiskā kuņģa vēža klasifikācija

Vēsturiski vecākā un joprojām lietotā kuņģa vēža makroskopiskā klasifikācija ir 1926. gadā izveidotā Bormana (*Borrmann*) klasifikācija, kuras pamatā ir 4 kuņģa vēža morfoloģiskie audzēja augšanas varianti: I - polipveida vai sēņveida tips, II - čūlains tips ar piepaceltām malām, III - čūlains tips ar sienīgas infiltrāciju un IV - skirozi - infiltratīvs (*linitis plastica*) variants (sk. 3. attēlu).



### 3. attēls. Kuņģa vēža makroskopiskā klasifikācija pēc Bormana (*Bormann*)

Divas citas populārākās histoloģiskās kuņģa adenokarcinomas klasifikācijas ir Laurena un modificētā Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijas.

#### **Lauren klasifikācija**

- intestinālais tips
- difūzais tips
- jauktais tips

**Intestināla tipa** adenokarcinomas visbiežāk ir tubuloacināras, papilāras vai mucinozas dabas. Makroskopiski tās veido polipus vai čūlainus kuņģa sienīgas bojājumus ar plašām robežām. Tas ir saistīts ar atrofisko gastrītu, intestinālu metaplāziju un displāziju.

Pēc definīcijas adenokarcinoma ir labi diferencēta un, dažkārt, to ir grūti atšķirt no normāliem dziedzeriem. Šajā gadījumā noderīgi ir izmeklēt gļotādas muskuļu slāni un barības vada kuņģa pārejas zonu, kur ir plakanais epitēlijs. Papilāra adenokarcinoma ir eksofīti augošs, labi diferencēts audzējs, kura pamatā ir labi attīstīta fibrovaskulāra stroma. Ja biopsijas materiāls ir paņemts tikai virspusēji, var būt grūtības diferencēt audzēju no augstas pakāpes displāzijas. Endoskopiskajā izmeklēšanā un endoskopiskajā ultrasonogrāfijā var redzēt demarkācijas zonu starp veselo gļotādu un audzēju.

Mucinozas adenokarcinomas gadījumā dziedzeri, koloīds vai gredzenveida šūnas, kas producē gļotas, sastāda > 50% no visām šūnām.

**Difūzas karcinomas** gadījumā šūnu diferenciacijas pakāpe ir zema. Audzēja veidošanās centru ar mazdiferencētām šūnām bieži ir grūti atšķirt no displāzijas. *Lamina propria* var ieaugt subserozā, muskuļu slānī, serozā un vēderplēves dobumā. Šūnas neizdala šūnu adhēzijas proteīnu - E kadherīnu. Salīdzinoši neliels kuņģa audzēju skaits tiek autosomāli dominanti pārmantots (8-10%), kā jau iepriekš minēts, to saista ar E-kadherīna gēna mutāciju. Difūzs kuņģa vēzis var attīstīties gados jauniem pacientiem ar pārmantotu ne-polipozu resno zarnu sindromu (*hereditary non-polyposis colon cancer syndrome* (HNPCC)).

1. tabula. Kuņģa vēža intestināla un difūza tipu salīdzinājums

	<b>Intestinālais tips</b>	<b>Difūzais tips</b>
Dzimums	Vīrieši > Sievietes	Vīrieši < Sievietes
Sastopamība	Rajonos ar augstu saslimstību	Rajonos ar zemu saslimstību
Vecums	Gados vecākiem pacientiem	Gados vecākiem pacientiem
Mikroskopiski	Dziedzeru struktūra saglabāta	GIII vai GIV, gredzenveida šūnas
Izplatība	Hematogēna	Limfogēna
Mikrosatelītu nestabilitāte	Raksturīga	Nav raksturīga
Gēnu mutācijas	APC	E-kadherīns (CDH1)
Vēl ir raksturīgi	Hronisks atrofisks gastrīts ar intestinālu metaplāziju	A asins grupa



## **PVO histoloģiskajā klasifikācijā tiek izdalīti sekojoši kuņģa vēža apakštipi:**

1. tubulāra adenokarcinoma
2. papilāra adenokarcinoma
3. mucinoza adenokarcinoma
4. gredzenšūnu karcinoma
5. plakanšūnu karcinoma
6. nediferencēta karcinoma
7. neklasificēta karcinoma

### **2.3. Kuņģa vēža stadijas TNM un JGCAS klasifikācijās**

Šodien klīniskajā praksē pielieto divas kuņģa vēža klīniskās klasifikācijas:

- TNM klasifikācija (Starptautiskās Pretvēža apvienības un Amerikas Apvienotās Pretvēža komitejas apvienotā klasifikācija),
- Japānas kuņģa karcinomas klasifikācija (Japānas Kuņģa vēža asociācija).

### **2.4. TNM klasifikācija (6. izdevums)**

#### Primārs audzējs (T)

TX: primārs audzējs nav novērtējams;

- Tis: *carcinoma in situ*: intraepiteliāls audzējs bez lamina propria invāzijas;
- T1: audzējs ieaug lamina propria vai zemgļotādā;
- T2: audzējs ieaug muscularis propria vai subserozā;
- T2a: audzējs ieaug muscularis propria;
- T2b: audzējs ieaug subserozā;
- T3: audzējs cauraug serozo apvalku (viscerālo vēderplēves lapiņu), bet neieaug blakus esošajos orgānos;
- T4: audzējs ieaug blakus esošajos orgānos.

### Reģionālie limfmezgli (N):

Ar reģionāliem limfmezgliem saprot perigastrālos limfmezglus, kas atrodas ap mazo un lielo kuņģa loku, pie a. gastrica sinistra, a. hepatica communis, a. lienalis un truncus coeliacus. Lai varētu noteikt pN stadiju, ir nepieciešams veikt limfadenektomiju, kuras rezultātā jāizdala vismaz 15 limfmezgli. Metastāzes hepatoduodenālajā saitē, aizkuņģa dziedzerā, apzarna un paraaortālajos limfmezglos klasificē kā distālas metastāzes:

- NX: reģionālajos limfmezglos metastāzes nav novērtējamas;
- N0: reģionālajos limfmezglos nav metastāzes;
- N1: metastāzes ir no 1 līdz 6 reģionālajos limfmezglos;
- N2: metastāzes ir no 7 līdz 15 reģionālajos limfmezglos;
- N3: metastāzes ir > 15 reģionālajos limfmezglos;

### Attālās metastāzes (M):

- MX: attālās metastāzes nav novērtējamas;
- M0: nav attālo metastāžu;
- M1: ir attālās metastāzes.

Amerikas Apvienotās pretvēža komitejas stadiju definīcija:

0 stadija: Tis, N0, M0,

IA stadija: T1, N0, M0

IB stadija: T1, N1, M0; T2a, N0, M0; T2b, N0, M0

II stadija: T1, N2, M0; T2a, N1, M0; T2b, N1, M0; T3, N0, M0

IIIA stadija: T2a, N2, M0; T2b, N2, M0; T3, N1, M0; T4, N0, M0

IIIB stadija: T3, N2, M0;

IV stadija: T4, N1, M0; T4, N2, M0; T4, N3, M0; T1, N3, M0; T2, N3, M0; T3, N3, M0;

jebkurš T, jebkurš N, M1.

## 2.5. Japānas kuņģa karcinomas klasifikācija

### 2.5.1. Galvenie klasifikācijas principi

Patoloģiskās atrades apzīmē ar lieliem burtiem:

**T** (audzēja invāzijas dziļums),

**N** (metastāzes limfmezglos),

**H** (metastāzes aknās),

**P** (vēderplēves metastāzes) un

**M** (distālās metastāzes).

Katru atradi papildus var raksturot ar arābu skaitļiem. Apzīmējumu "X" izmanto, ja procesu nevar izvērtēt. Atrades iedala četrās kategorijās: klīniskā (*Clinical*), ķirurģiskā (*Surgical*), patoloģiskā (*Pathological*) un galīgā atrade (*Final Findings*), kuras apzīmē ar maziem burtiem "c", "s", "p" un "f", attiecīgi. Kategorijas apzīmējumus liek pirms lieliem burtiem, piemēram, pT3, pN2, sH0, sP0, sM0, f stadija IIIB (vai stadija IIIB)

### 2.5.2. Patoloģiskās atrades

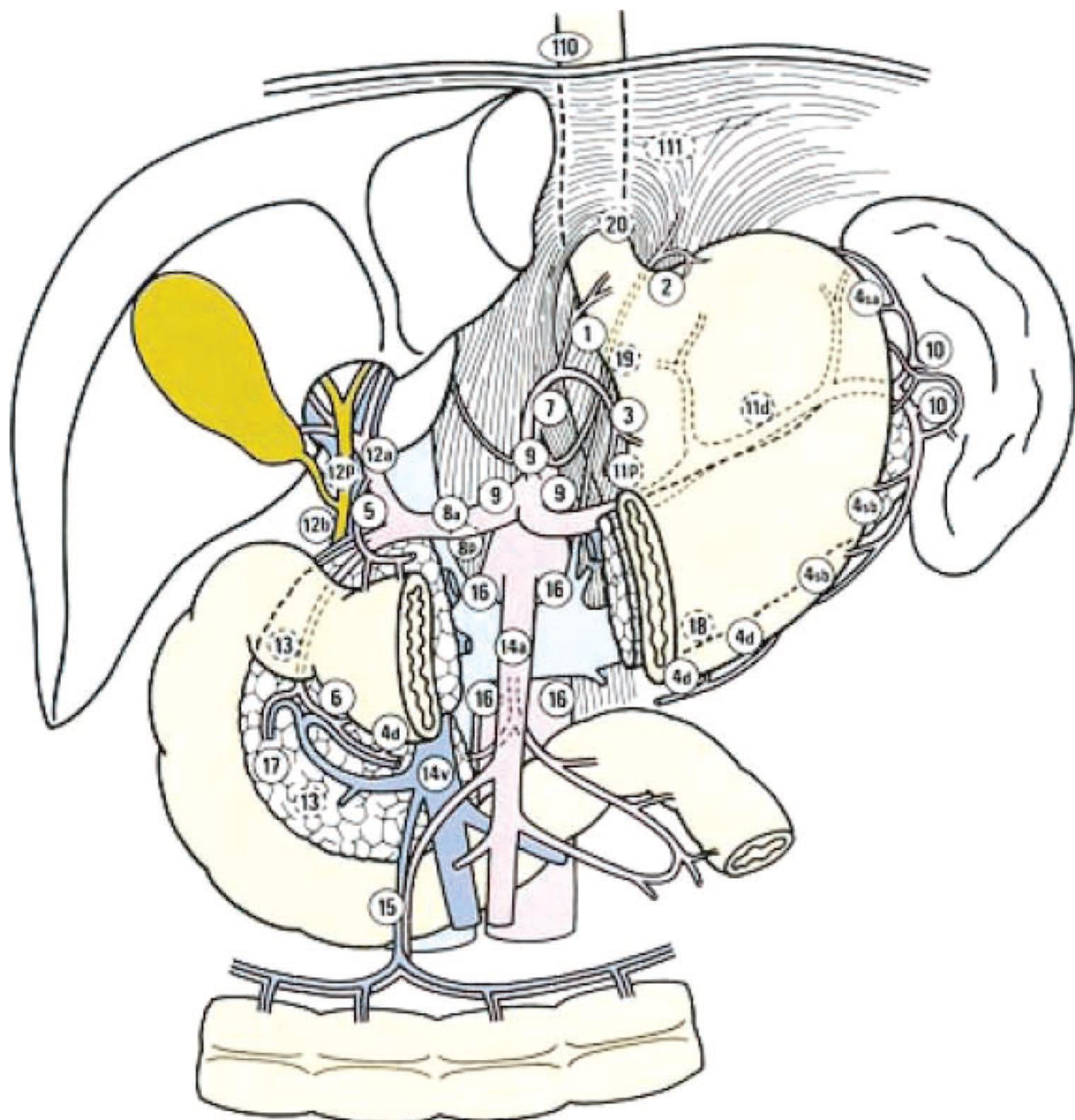
#### A. Primārā audzēja raksturojums:

1. skaits un izmērs,
2. lokalizācija: (U) augšējā trešdaļa, (M) vidējā trešdaļa un (L) apakšējā trešdaļa;
3. audzēja makroskopiskais tips. Audzēja makroskopisko tipu apskata kopā ar T (audu invāzijas dziļums)

#### B. Kuņģa vēža metastāžu raksturojums

##### 1. *Limfmezglu metastāzes:*

- a) reģionālie limfmezgli (LM): reģionālos limfmezglus apvieno apakšgrupās;
- b) limfmezglu grupas: atkarībā no kuņģa vēža lokalizācijas reģionālos limfmezglus iedala trīs grupās. Limfmezglu iedalīšana grupās ir pamatota ar pētījumiem par limfas attecī, kas dažādi lokalizētiem audzējiem var atšķirties. Ir arī novērots, ka metastāzes kādā no šīm grupām, ietekmē pacienta dzīvildzi.



4. attēls. Limfmezglu grupu lokalizācija pēc Japānas kuņģa karcinomas klasifikācijas.

Limfmezglu grupas pēc Japānas kuņģa karcinomas klasifikācijas iedala:

Nr.1	Labās puses parakardiāli LM
Nr.2	Kreisās puses parakardiāli LM
Nr.3	LM no kuņģa mazā loka
Nr.4sa	LM no aa. gastrices breves
Nr.4sb	LM no a. gastroepiploica sinistra
Nr.4d	LM no a. gastroepiploica dextra
Nr.5	LM virs kuņģa vārtņieka daļas
Nr.6	LM zem kuņģa vārtņieka daļas
Nr.7	LM no a. gastrica sinistra
Nr.8a	LM no a. hepatica communis (priekšēji-augšējā grupa)
Nr.8p	LM no a. hepatica communis (mugurējā grupa)
Nr.9	LM no truncus coeliacus
Nr.10	LM no liesas vārtiem
Nr.11p	LM no a. lienalis proksimālās daļas
Nr.11d	LM no a. lienalis distālās daļas
Nr.12a	LM no hepatoduodenālās saites (LM no a. hepatica propria)
Nr.12b	LM no hepatoduodenālās saites (LM no ductus choledochus)
Nr.12p	LM no hepatoduodenālās saites (LM aiz v. portae)
Nr.13	LM no aizkuņģa dziedzera galviņas mugurējās virsmas
Nr.14v	LM no v. mesenterica superior
Nr.14a	LM no a. mesenterica superior
Nr.15	LM no a. colica media
Nr.16a1	LM no hiatus aorticus
Nr.16a2	LM no aorta abdominalis (no augšējās malas līdz a. renalis sinistra augšējai malai)
Nr.16b1	LM no aorta abdominalis (no a. renalis sinistra augšējās malas līdz a. mesenterica inferior augšējai malai)
Nr.16b2	LM no aorta abdominalis (no a. mesenterica inferior augšējās malas līdz aortas bifurkācijas vietai)
Nr.17	LM no aizkuņģa dziedzera galviņas priekšējās virsmas
Nr.18	LM no aizkuņģa dziedzera apakšējās malas
Nr.19	Infradiafragmālie LM
Nr.20	LM no hiatus oesophagei
Nr.110	LM no barības vada (apakšējā videnes)
Nr.111	Supradiafragmālie LM
Nr.112	LM no mugurējās videnes

Šīs limfmezglu grupas uzrādītas 4. attēlā.

M: limfmezgli, kurus klasificē kā attālās metastāzes

E+: limfmezglu apakšklases tiek klasificētas savādāk, ja audzējs ieaug barības vadā

2. *Metastāzes aknās (H):*

H0: metastāžu aknās nav;

H1: ir metastāzes aknās;

HX: metastāzes aknās nav novērtējamas.

3. *Peritoneālas metastāzes:*

P0: nav peritoneālu metastāžu;

P1: ir peritoneālas metastāzes;

PX: peritoneālas metastāzes nav novērtējamas.

4. *Peritoneāla citoloģija (CY):*

CY0: labdabīgas šūnas peritoneja citoloģiskajā izmeklēšanā;

CY1: vēža šūnas peritoneja citoloģiskajā izmeklēšanā;

CYX: peritoneja citoloģiskā izmeklēšana nav veikta.

5. *Citas attālās metastāzes:*

M0: nav attālo metastāžu (pat, ja ir metastāzes peritonejā, aknās vai citoloģiskajā izmeklēšanā ir atrastas vēža šūnas);

M1: ir attālās metastāzes citos orgānos, izņemot metastāzes peritonejā un aknās;

MX: attālās metastāzes nav novērtējamas.

M1 metastāžu apzīmējumam izmanto apzīmējumus:

LYM: limfmezgli;

PUL: plaušas;

PLE: pleiras;

MAR: kaulu smadzenes;

OSS: kaulaudi;

BRA: smadzenes;

MEN: smadzeņu apvalki;

SKI: āda;

OTH: metastāzes citos orgānos.

### C. Stadijas raksturojums

Līdzīgi kā AJCC/UIAC klasifikācijā, Japānas Kuņģa karcinomas klasifikācijā kuņģa karcinomai izdala IV stadijas. 2. tabulā norādīts veids, kā saskaņā ar Japānas kuņģa karcinomas klasifikāciju, nosaka kuņģa vēža stadiju.

2. tabula. Kuņģa vēža stadijas Japānas kuņģa karcinomas klasifikācijā

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>N3</i>
<i>T1</i>	<i>IA</i>	<i>IB</i>	<i>II</i>	<i>IV</i>
<i>T2</i>	<i>IB</i>	<i>II</i>	<i>IIIA</i>	
<i>T3</i>	<i>II</i>	<i>IIIA</i>	<i>IIIB</i>	
<i>T4</i>	<i>IIIA</i>	<i>IIIB</i>		
<i>H1, P1, CY1, M1</i>				

## **2.6. TNM klasifikācijas salīdzinājums ar Japānas kuņģa karcinomas klasifikāciju (JKKK)**

Abas klasifikācijas viena no otras atšķiras ar limfmezglu izvērtēšanas kārtību. TNM klasifikācijā izvērtē metastātiskos limfmezgļus kvantitatīvi, neatkarīgi no to lokalizācijas. Japāņu klasifikācijā tiek ņemts vērā metastātisko limfmezglu skaits un lokalizācija. Ievērojamas atšķirības pacientu dzīvildzē ir novērojamas, ja limfmezglu metastāzes, kas klasificētas kā N1 un N2 saskaņā ar Japānas kuņģa karcinomas klasifikāciju, tiek pārvērtētas saskaņā ar TNM klasifikācijas noteikumiem. Dzīvildzē nav atšķirības, ja limfmezglu metastāzes, kas klasificētas kā pN1 un pN2 saskaņā ar TNM klasifikāciju, tiek pārvērtētas saskaņā ar JKKK klasifikācijas noteikumiem. TNM klasifikācijas attālās metastāzes (M1) paraaortālajos limfmezgļos (skat. tabulu Pielikumā I) atbilst 16 a2 limfmezglu grupai JKKK. JKKK tiek klasificētas kā reģionālo limfmezglu metastāzes. Starp šīs grupas pacientiem ir ievērojama dzīvildzes atšķirība: 5 gadu dzīvildze ir 50%, ja metastāzes ir 1-6 limfmezgļos (pN1), 30% dzīvildze, ja metastāzes ir 7-15 limfmezgļos (pN2) un dzīvildze ir 7,3%, ja metastāzes  $\geq 16$  limfmezgļos (pN3), (Shimada u.c.2004). Saskaņā ar iepriekš minēto, iespējams, paraaortālos limfmezgļus vajadzētu pieskaitīt reģionālajiem limfmezgliem (Kunisaki, Shimada et al. 2004). Daži autori uzskata (de Manzoni, Pedrazzani et al. 2002), ka, nosakot slimības stadiju un izvērtējot slimības prognozes, nedrīkst ignorēt limfmezglu lokalizāciju un ir nepieciešams papildināt pašreizējo TNM klasifikāciju ar jauniem datiem.

## **2.7. Kuņģa vēža klīniskās izpausmes**

Agrīna kuņģa vēža pacientiem parasti slimība norit asimptomātiski. Slimībai attīstoties, parādās pirmie simptomi, kuri parasti nav specifiski. Biežākie no tiem ir svara zudums, vājums, nespēks, reiboņi, slikta dūša un vemšana. Audzēja lokalizācija nosaka slimības manifestāciju, piemēram, disfāģija ir raksturīga proksimāli lokalizētiem audzējiem, kamēr vārtnieka daļas audzējam ir raksturīgi obstrukcijas simptomi. Skiroza tipa audzēja gadījumā simptomi, kas parādās agrīni, ir slikta dūša un vemšana, svara zudums, sāpes. Kuņģa perforācija, kā slimības pirmā izpausme, ir sastopama samērā reti (Gertsch, Yip et al. 1995). Augšējā gremošanas trakta asiņošana, parasti, ir raksturīga vēlīnām kuņģa vēža stadijām un parādās vismaz sešus mēnešus pēc citu simptomu parādīšanās (Allum, Brearley et al. 1990). Fizikālās izmeklēšanas atrades, kas ir saistītas ar kuņģa vēzi, ir minētas daudzos literatūras avotos. Virhova (*Virchow*) mezgls - blīvs palielināts kreisās puses supraklavikulārs mezgls, māsas Mērijas Džozefas mezgls (*Sister Mary Joseph's node*) - palpējams blīvs veidojums nabas rajonā; Bloumera šēlfs (*Blumer's shelf*) - palpējamas peritoneālas metastāzes taisnās zarnas priekšējā sienā, Krukenberga tumors (*Krukenberg*) - kuņģa vēža metastāzes olnīcās ir



raksturīgas šīs onkoloģiskās saslimšanas vēlīnām stadijām. Citas kuņģa vēža terminālās stadijas atradnes ir hepatosplenomegālija, dzelte, ascīts, melēna, asins atvemšana un kaheksija. Vēlīnas slimības komplikācijas ir kuņģa - resno zarnu fistula, perforācija, asiņošana un obstrukcija.

## 2.8. Kuņģa vēža diagnostika

Galvenā kuņģa vēža diagnostikas metode ir augšējā endoskopija. Savukārt Japānā skrīningu veic arī ar rentgenoloģisko izmeklēšanas metodi - kuņģa caurskate ar kontrastvielu. Vēsturiski vecākā no šīm metodēm ir kuņģa caurskate ar kontrastvielu, kas tika attīstīta Japānā divdesmitā gadsimta 60. - 70. gados. Musdienās agrīno kuņģa diagnostiku veic galvenokārt ar augšējās endoskopijas metodi, kas nodrošina papildus vizuālās diagnostikas iespēju (endoskopiskā ultrasonogrāfija), kā arī ļauj iegūt biopsijas materiālu un veikt ārstnieciskas procedūras, piem., gļotādas rezekcijas. Starp citām vizuālās izmeklēšanas metodēm, kas var tikt pielietotas kuņģa vēža diagnostikā, jāmin datortomogrāfija, magnētiskās rezonanses metode un pozitronu emisijas tomogrāfija, no kurām pēdējā ir informatīvāka (Lim, Kim et al. 2006). Vienlaikus ar vizuālās izmeklēšanas metodēm, pacientiem ar aizdomām par kuņģa onkoloģisku saslimšanu, ir nepieciešams veikt arī laboratoriskos izmeklējumus. Kuņģa vēža gadījumā nav absolūtas specifiskas laboratoriskas atrades. Pilnā asins ainā varētu būt anēmijas pazīmes (hipohroma normocitāra anēmija; B12 vitamīna deficīta anēmija). Bioķīmisko izmeklējumu rezultāti vai nu ir normāli, vai arī novirze no normas liecina par citu orgānu un sistēmu iesaistīšanos patoloģiskajos procesos. Kuņģa vēža pacientiem nav racionāli noteikt onkoloģiskos marķierus karcinoembrionālo antigēnu (CEA), CA19-9 un CA 74-2. Tikai aptuveni trešdaļai no visiem kuņģa vēža pacientiem šie onkomarķieri ir paaugstināti, proti, CEA 33%, CA74-2 34% un CA19-9 34% (Wobbles, Thomas et al. 1992). Līdz ar to perspektīva izmantot šos onkomarķierus agrīnai kuņģa vēža diagnostikai šķiet apšaubāma.

Pēdējos gados intensīvi tiek meklēti jauni risinājumi kuņģa vēža agrīnai laboratoriskai diagnostikai. Viens no piedāvājumiem ir laboratoriski analizēt ar kuņģa vēzi saistītos riskus, piemēram, *GastroPanel*® (*Biohit Plc*, Somija) diagnostikumu komplektā ir iespējams noteikt pepsinogēnu I, pepsinogēnu II, gastrīnu 17 un *H. pylori* antivielas. Japānā pepsinogēnu I un pepsinogēnu II (izvērtē šo biomarķieru attiecību) kā biomarķieri pirmsvēža riska novērtēšanai tiek izmantoti vairāk nekā divdesmit gadus. Pepsinogēns I – pazemināta koncentrācija norāda uz smagāku kuņģa korpusa atrofiju un ar to saistītiem riskiem (kuņģa vēzis un B12 vitamīna deficīts); zema pepsinogēna I/pepsinogēna II attiecība norāda uz smagu kuņģa korpusa atrofiju un ar to saistītiem riskiem, tostarp arī kuņģa vēzi (Yoshihara, Sumii et al. 1998); pazemināta Gastrīns 17 koncentrācija norāda uz smagāku kuņģa vārtnieka daļas atrofiju un ar to saistītiem riskiem (kuņģa vēzis un kuņģa čūla) (Hallissey, Dunn et al. 1994), *H. pylori* infekcija var izraisīt atrofisku gastrītu un ar to saistītos

riskus. Visi parametri tiek analizēti programmā *GastroSoft*® (*Biohit Plc*, Somija). Šo biomarkieru vienlaicīga izmantošana palīdz diagnosticēt pirmsvēža stāvokļus pacientiem ar paaugstinātu risku saslimt ar kuņģa vēzi (Haj-Sheykholeslami, Rakhshani et al. 2008).

Šī testa izmantošanas priekšrocības:

- palīdz atrast un izdalīt augsta riska pacientu grupu, kuru turpmāk ir nepieciešams rūpīgāk izmeklēt;
- palīdz diagnosticēt un ārstēt funkcionālas un organiskas izcelsmes dispepsiju, *H. pylori* infekciju, atrofisku gastrītu un saistītos riskus (kuņģa vēzis, kuņģa čūla un B12 deficīts);
- novērtēt *H.pylori* un atrofiska gastrīta ārstēšanas efektivitāti;
- novērtēt asimptomātiska atrofiskā gastrīta slimības gaitu un ar to saistītos riskus.

*GastroPanel*® (*Biohit Plc*, Somija) izmantošanas ierobežojumi un trūkumi:

- nav randomizētu pētījumu par šo biomarkieru kombinācijas izmantošanas ietekmi uz kuņģa vēža pacientu dzīvildzi;
- nevar diagnosticēt kuņģa vēzi.

Populācijas skrīnings (radioloģiskā diagnostika un/vai augšējā endoskopija) ar mērķi agrīni diagnosticēt kuņģa vēzi tika aizsākts 1983. gadā Japānā. Salīdzinājumā ar rietumu valstīm, kuņģa vēzis Japānā tiek diagnosticēts ievērojami agrāk. Japānā agrīns kuņģa vēzis tiek diagnosticēts gandrīz 60% gadījumu, kamēr ASV aptuveni 20% gadījumu (Kaminishi, Shimizu et al. 2007).

## 2.9. Kuņģa vēža ārstēšana

Radikāla ķirurģiskā ārstēšana ir pirmās izvēles ārstēšanas metode pacientiem ar kuņģa vēzi. Vienlaikus ar to tiek meklētas jaunas ārstēšanas shēmas - adjuvanta ķīmijterapija un pēc tam ķirurģiska ārstēšana; staru terapija kopā ar ķirurģiju un neoadjuvanta ķīmijterapija.

ASV randomizētā *Inertgroup* pētījumā, tika izvērtēta adjuvantās ķīmijterapijas (fluoruracils/leikovorīns) un staru terapijas efektivitāte salīdzinājumā ar ķirurģisko ārstēšanu vienu pašu. 5 gadu dzīvildze visās stadijās pēc adjuvantas ķīmijterapijas ar staru terapiju ir 36 mēneši, savukārt, tikai pēc ķirurģiskās ārstēšanas tie ir 27 mēneši (Macdonald, Smalley et al. 2001).

Eiropas randomizētā *MRC-ST02* pētījumā (Cunningham, Allum et al. 2006) pacientiem ar barības vada - kuņģa pārejas zonas adenokarcinomu, tika atzīmēts, ka pēc adjuvantas ķīmijterapijas (epirubicīns, cisplatīns un fluoruracils) pacientu 5 gadu dzīvildze ir 36%, bet pēc ķirurģiskas ārstēšanas vienas pašas - tikai 23%. Pacientiem palielinājās arī slimības progresijas brīvais intervāls (Cunningham, Allum et al. 2006). Vienlaikus tiek pētīta arī neoadjuvantas ķīmijterapijas efektivitāte pacientiem ar radikāli operējamu kuņģa vēzi.

## 2.10. Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas taktika

Kuņģa vēža pacienta ārstēšanas taktika ir atkarīga no slimības izplatības, līdz ar to pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientus iedala divās klīniskās grupās: pacienti ar lokālu slimības manifestāciju (AJCC stadijas I-III) un pacienti ar sistēmisku slimības manifestāciju (AJCC IV stadija) (Abdalla and Pisters 2004).

Savukārt rutīna kuņģa vēža pacienta izmeklēšana, neatkarīgi no slimības izplatības, sevī ietver laboratoriskos un radioloģiskos izmeklējumus. Svarīgākie laboratoriskie izmeklējumi ir pilna asins aina; seruma elektrolīti, urīnviela, kreatinīns, glikoze un aknu funkcionālie rādītāji. Papildus var noteikt onkomarķierus CEA, CA-19-9, kuriem ir turpmāka nozīme, izvērtējot slimības prognozi. Plaušu rentgenogramma, vēdera dobuma un iegurņa datortomogrāfija (DT) ir pirmās izvēles radioloģiskās izmeklēšanas metodes. Diemžēl DT izmantošanas iespējas ir ierobežotas, tā ir mazinformatīva, lai atklātu ascītu, limfadenopātiju un bieži arī viscerālas metastāzes. Stadijas precizēšanai ar DT ir arī savi trūkumi, jo tā ir efektīva 70% pacientu ar izplatītu onkoloģisku procesu un tikai 44% - agrīna kuņģa vēža gadījumā (Takao, Fukuda et al. 1998). DT nav pietiekami informatīva, ja ir peritoneāla diseminācija vai aknu metastāžu diametrs ir mazāks par 5 mm (Davies 1989). Lokāla procesa gadījumā, stadijas precizēšanai galvenā izmeklēšanas metode ir endoskopiskā ultrasonogrāfija (EUS) (Pollack, Chak et al. 1996), (de Manzoni, Pedrazzani et al. 1999).

**Agrīns kuņģa vēzis** - audzējs izeaug gļotādā vai zemgļotādā, neatkarīgi no limfmezglu iesaistes (T1NxM0). Tā ārstēšanas izvēles metode ir endoskopiska gļotādas rezekcija vai endoskopiska zemgļotādas disekcija – adekvāti atlasītai pacientu grupai (ir jāveic augšējā endoskopija, endoskopiskā US un DT vēdera dobuma un mazā iegurņa orgāniem) (*Japanese Gastric Cancer Association (2004) Gastric cancer treatment guideline, 2nd edn. Kanehara, Tokyo*). Taču, ņemot vērā, ka Latvijā 60-65% gadījumu kuņģa vēzi diagnosticē vēlīnās stadijās, agrīna kuņģa vēža gadījumu skaits ir ļoti neliels (Sivins, Pedrazzani et al. 2009). Tādēļ Latvijā agrīnu kuņģa vēzi ārstē ķirurģiski, veicot konvencionālu vai laparoskopisku, marginālu, subtotālu vai totālu (ja lokalizējas augšējā trešdaļā) gastrektomiju ar D0, D1 (D1 $\alpha$  vai D1 $\beta$ ) vai D2 limfadenektomiju (*Pedrazzani C, Sivins A, Marrelli D, Roviello F, Surgical treatment of early gastric cancer, 2010*).

Pie lokāli **izplatīta kuņģa vēža** (T2-4 N0-3 M0) ķirurģiska ārstēšana ir zelta standarts. Ķirurģiskās tehnikas izvēle ir atkarīga no audzēja lokalizācijas:

- Ja audzējs lokalizējas kuņģa augšējā trešdaļā, indicēta totāla gastrektomija ar D2 vai D3 limfadenektomiju. Kā alternatīva varētu būt arī subtotāla proksimāla gastrektomija, bet vadošajās

klīnikās no tās atsakās sakarā ar biežu smagu žults atviļņa ezofagītu un izteiktu dzīves kvalitātes pasliktināšanos (Allum, Blazeby et al. 2011).

- Ja audzējs lokalizējas kuņģa vidējā trešdaļā, indicēta subtotāla distāla gastrektomija vai totāla gastrektomija ar D2 vai D3 limfadenektomiju, ja audzējs ir lokalizēts antrālā vai korpusa distālajā daļā;
- Ja audzējs lokalizējas kuņģa apakšējā trešdaļā, indicēta subtotāla distāla gastrektomija ar D2 vai D3 limfadenektomiju;
- Pie gastroezofageālās pārejas audzējiem, jāveic subtotāla vai distāla ezofagektomija ar tranšiatālu vai transtorakālu (pēc Ivor-Lewis) pieeju un paplašinātu limfadenektomiju (2 vai 3 lauku limfadenektomija) (Siewert, Stein et al. 1999). Gastrektomijas gadījumā tiek izveidota ezofagoenteroanastomoze ar enteroenteroanastomozī pēc *Roux en Y* vai *Braun (Ω)* metodes.

Distāli lokalizēta audzēja gadījumā ne vienmēr ir nepieciešams veikt totālu gastrektomiju un ir pietiekoši, ja ir veikta radikāla kuņģa rezekcija ar pietiekamu atkāpi no audzēja malas. Pie intestināla kuņģa vēža tipa (pēc *Lauren* klasifikācijas) jāatkāpjas proksimāli 3 cm no audzēja malas.

Joprojām daudzos ķirurģijas centros difūza tipa (pēc *Lauren* klasifikācijas) vēža gadījumā tiek veikta totāla gastrektomija. Pētījumi rāda, ka dzīvildze būtiski neatšķiras pacientiem ar difūza tipa vēzi pēc totālās gastrektomijas un subtotālās gastrektomijas, ja atkāpe proksimālā virzienā ir 5 - 6 cm no audzēja malas. Distāli neiesaistītā duodena adekvāts rezekcijas attālums no kuņģa ir 2 cm. (Gouzi, Huguier et al. 1989), (Bozzetti, Marubini et al. 1999).

Krasas diskusijas speciālistu vidū izraisa limfadenektomijas apjoms (sk. turpmāk tekstā), kas tiek veikts vienlaikus ar subtotālu vai totālu gastrektomiju.

Kuņģa vēža ārstēšanas kvalitātes kritēriji dažādu autoru publikācijās ir nedaudz atšķirīgi. Kuņģa vēža šūnu depoziņi rezekcijas līnijās un izdalīto limfmezglu skaits, ja tas ir mazāks par 15, tieši ietekmē kuņģa vēža pacientu dzīvildzi (Siewert, Bottcher et al. 1998; Coburn, Swallow et al. 2006) ir faktori, kuru nozīmīgums ir nenoliedzams.

Operācijas apjoms (totāla un subtotāla gastrektomija), lai arī neietekmē pacienta dzīvildzi kopumā, bet ietekmē pacienta dzīves kvalitāti un pēcoperāciju komplikāciju biežumu (Peeters and van de Velde 2004). Atsevišķos pētījumos pēcoperāciju morbiditāte ir ievērojami augstāka pacientiem pēc totālas, nekā pēc subtotālas gastrektomijas. Tāpēc distālas kuņģa vēža lokalizācijas gadījumos, tiek ieteikts veikt kuņģi saglabājošu operāciju (subtotālu distālu gastrektomiju).

Splenektomijas ir arī faktors, kas vienlaikus ietekmē gan pēcoperācijas komplikācijas, gan pēcoperācijas mirstību (Viste, Svanes et al. 1994). D3 limfadenektomijas, palielina nepieciešamību veikt splenektomijas un pankreatektomijas (Verlato, Roviello et al. 2009; Songun, Putter et al. 2010). Specializētos centros ar lielu pacientu plūsmu rekomendē veikt liesu saglabājošas D2 limfadenektomijas, jo ilgtermiņā, salīdzinājumā ar D1 limfadenektomiju, pacientiem pēc D2 limfadenektomijas dzīvildze ir labāka: 29% vs 21%, un mirstība no kuņģa vēža ir zemāka 37% vs 48%

(Songun, Putter et al. 2010). Splenektomijas uzskatāmas par kuņģa vēža ķirurģiskās arstēšanas kvalitātes kritērijiem, gadījumos, kad pacientam tiek veikta gastrektomija un D0 un D1 limfadenektomija.

3. tabulā ir salīdzināti ķirurģiskās ārsēšanas rezultāti un kuņģa vēža prognostisko faktoru ietekme uz 5 gadu dzīvildzi pēc totālas un subtotālas gastrektomijas ar D0 un D1 limfadenektomiju.

3. tabula. Kuņģa vēža ķirurģiskās ārsēšanas rezultātu un prognostisko faktoru salīdzinājums pēc totālas un subtotālas gastrektomijas ar D0 un D1 limfadenektomiju.

Pētījums	Pacientu skaits (n)	Pēcoperācijas komplikācijas (%)	Pēcoperācijas mirstība (%)	Izdalīto limfmezglu skaits	Splenektomijas	POT %	5 gadu dzīvildze pēc R0 rezekcijas
(Siewert, Bottcher et al. 1998)*	1654	NA	3 - 5,2	15.4	NA	NA	36.1%
(Verlato, Roviello et al. 2009)**	812	18.4-19.2	3,6-5,2	14.9 – 30,9	6,1%	NA	36,1 - 55,5%
(Shen, Cheong et al. 2006)***	449	NA	NA	NA	22,7%	59	NA
(Onate-Ocana, Aiello-Crocifoglio et al. 2000)	260	24.5	9,1	NA	NA	NA	NA
(Weitz, Koch et al. 2004)****	1598	59%	4,5	19	31	40	NA
(Cuschieri, Weeden et al. 1999)	200	28%	6,5	NA	NA	NA	35

Pētījums	Pacientu skaits (n)	Pēcoperācijas komplikācijas (%)	Pēcoperācijas mirstība (%)	Izdalīto limfmezglu skaits	Splenektomijas	POT %	5 gadu dzīvildze pēc R0 rezekcijas
(Bonenkamp, Hermans et al. 1999)	380	25%	4	NA	NA	NA	45
(Degiuli, Sasako et al. 2004)	76	10,5%	1,3	NA	3,9	NA	NA
(Wu, Hsiung et al. 2006)	110	7,3	0	NA	NA	NA	53,6
(Kulig, Popiela et al. 2008)	3431	34,1 <sup>*****</sup>	1,62 <sup>*****</sup>	NA	27 <sup>*****</sup>	NA	NA

\* Rakstā ir aprēķināts pēcoperācijas komplikāciju relatīvais risks

\*\* 5 gadu dzīvildze 36% - gadījumos, kad tika veikta gastrektomija ar splenektomiju un 55,5% - gadījumos, kad veikta liesu saglabājoša gastrektomija

\*\*\*-POT 14 dienas pirms operācijas, operācijas laikā, 14 dienas pēc operācijas, 18% pacientu izdalīto limfmezglu skaits ir <15

\*\*\*\* Rakstā apskatītas subtotālās proksimālās gastrektomijas

\*\*\*\*\* Pacienti vecumā virs 40 gadu vecuma

NA – nav datu

## 2.11. D0, D1, D2 un D3 limfadenektomijas

Audzēja šūnas var izplatīties, tumoram cauraugot serozas slāni un ieaugot blakus esošajos orgānos vai veidojot peritoneālos depozītus. Vēl viens vēža izplatības ceļš ir hematogēns – galvenokārt caur portālo sistēmu, veidojot metastāzes aknās. Peritoneālās vai hematogēnās metastāzes padara slimību inkurablu. Tomēr galvenais kuņģa vēža metastazēšanās ceļš ir limfogēns. Kaut arī limfogēnās metastāzes arī nosaka sliktu prognozi, tomēr bieži ir iespējama radikāla ķirurģiska ārstēšana, rezecējot „*en bloc*” primāru audzēju ar reģionāliem limfmezgliem (Averbach and Jacquet 1996).

Kuņģa limfātiskās drenāžas sistēmas uzbūve ir diezgan sarežģīta. Limfātiskās drenāžas ceļi iet līdztekus kuņģi apasiņojošām artērijām. Augšējie vai pa kreisi izvietotie 10 - 20 limfātiskie mezgli atrodas pie kuņģa mazā loka un gar *a. gastrica sinistra*. Virs vārtnieka lokalizējas suprapiloricā limfātisko mezglu grupa (no 3 līdz 6), kas atrodas pie kuņģa mazā loka un gar *a. gastrica dextra*. Aizkuņģa dziedzera un liesas limfātisko mezglu grupa (no 3 līdz 5) drenē limfu no lielā kuņģa loka un izvietojas gar *fundus* un augšējo kuņģa korpusa daļu. No 6 līdz 12 limfātiskie mezgli atrodas gar *a. gastroepiploica dextra*. Zem vārtnieka lokalizējas subpiloricā no 6 līdz 8 limfātisko mezglu grupa, kas iet gar vārtnieku, *a. gastroepiploica dextra* un *a. gastroduodenalis*. Limfātisko mezglu grupu starpsavienojumu skaits ir ārkārtīgi liels. Daudzās pasaules vadošajās klīnikās šobrīd vienlaikus ar TNM klasifikāciju tiek pielietota arī pēdējā Japānas kuņģa vēža klasifikācija, kurā tiek izdalītas 1-16 kuņģa limfātisko mezglu apakšgrupas un 17-20 limfātisko mezglu grupas no citiem orgāniem (skat. Pielikumu I) Kā jau iepriekš minēts, atkarībā no kuņģa vēža lokalizācijas limfātisko mezglu apakšgrupas tiek apvienotas 3 grupās. Japānas kuņģa vēža klasifikācijas izmantošana ir nepieciešama, veicot paplašinātās limfadenektomijas D2 un D3. D0 limfadenektomija nozīmē, ka nav izdalīti vai ir tikai daļēji izdalīti 1. grupas limfātiskie mezgli. D1 limfadenektomijas gadījumā pilnībā izdalīti D1 (perigastrālie) grupas limfmezgli. D2 limfadenektomijas gadījumā tiek izdalīti D1 zonas limfmezgli ar hepatoduodenālās saites limfmezgliem, liesas artērijas, liesas vārtu limfmezgliem un augšējās mezenterālās artērijas limfmezgliem. D3 limfadenektomijas gadījumā tiek izdalīti D1, D2 un paraaortālie limfmezgli.

Latvijā šobrīd tiek veiktas gastrektomijas ar D0/D1 limfadenektomiju, Latvijas Onkoloģijas centrā arvien biežāk tiek veiktas D2 limfadenektomijas. Japānā D2 limfadenektomijas ir rutīnas procedūra kopš 1963. gada (Maruyama, Okabayashi et al. 1987). D2 limfadenektomijas Eiropā atsevišķos centros sāka veikt divdesmitā gadsimta astoņdesmitajos gados. 1998. gadā tika apkopota Vācijas ķirurgu 10 gadus ilgā pieredze. Pētījuma (Siewert, Stein et al. 1999) rezultātos atzīmēts, ka radikāli operētiem kuņģa vēža pacientiem metastātisko/izmeklēto limfmezglu attiecība un limfmezglu stāvoklis ir svarīgākie slimības prognostiskie faktori; specializētos centros veiktas D2

limfadenektomijas nepalielina pēcoperāciju komplikācijas un mirstību. Šīm operācijām ir pozitīva ietekme uz kuņģa vēža II stadijas pacienta 10 gadu dzīvildzi (Siewert, Stein et al. 1999).

Divos prospektīvos randomizētos pētījumos Eiropā - *Dutch* un *MRC* (Bonenkamp, Hermans et al. 1999), (Cuschieri, Weeden et al. 1999) tika atzīmēts, ka pozitīva ieguvuma pēc D2 limfadenektomijām nav. *Dutch* pētījumā konstatēts, ka pēc D2 limfadenektomijas ir ievērojami lielāks komplikāciju biežums nekā pēc D1 limfadenektomijām (43% vs. 25%,  $P < 0,001$ ), biežāka pēcoperācijas mirstība (10% vs. 4%,  $P = 0,004$ ), un ilgāks stacionēšanas laiks (mediāna, 16 vs. 14 dienas;  $P < 0,001$ ). Vienlaikus 5 gadu dzīvildze abās grupās būtiski neatšķiras: 45% pacientu D1 grupā un 47% pacientu D2 grupā (Bonenkamp, Hermans et al. 1999). Savukārt *MRC* pētījuma rezultāti: 5 gadu dzīvildze pēc D1 limfadenektomijas bija 35% pacientu un 33% pacientu - pēc D2 limfadenektomijas (Cuschieri, Weeden et al. 1999). Abos pētījumos ir virkne nopietnu trūkumu: atkāpes no limfadenektomijas protokola, liels komplikāciju skaits *Dutch* pētījumā, kas ir saistīts ar papildu ķirurģiskām procedūrām (splenektomijām, pankreatektomijām) un nepietiekami labi sagatavoti ķirurgi.

Wu ar līdzstrādniekiem Taizemē veicis prospektīvu randomizētu pētījumu, kurā salīdzinājis 110 pacientus pēc D1 limfadenektomijas ar 111 pacientiem pēc D3 limfadenektomijas. Pēcoperācijas komplikāciju skaits bija ievērojami lielāks D3 grupā (7,3% vs. 17,1%), abās grupās nebija neviena pēcoperācijas nāves gadījuma. (Wu, Hsiung et al. 2004) 5 gadu dzīvildzes rādītāji izrādījās labāki D3 grupā (53,6% vs. 59,5%;  $p = 0,041$ ). Turklāt 5 gadu laikā slimības progresija tika konstatēta 50,6% D1 grupā un 40,3% D3 grupā, tomēr šī starpība ( $p = 0,197$ ) nebija statistiski nozīmīga (Wu, Hsiung et al. 2006).

Pēcoperāciju komplikāciju biežums pēc D1 un D2 limfadenektomijām neatšķiras, ja operē atbilstoši sagatavots ķirurgs. Minimālais operāciju skaits - 23 vai 8 mēnešu ilga praktiska pieredze, veicot D2 limfadenektomijas, ievērojami samazina pēcoperāciju komplikācijas un operācijas laiku (Lee, Ryu et al. 2006).

Tomēr, *Dutch* pētījuma pacientiem pēc 15 gadiem, autori konstatēja, ka 15 gadu dzīvildzi novēro 21% (85 no 380, 95% CI 17–26) pacientu D1 grupā un 29% (98 no 331, 24–34) pacientu - D2 grupā. Lokālo recidīvu skaits izrādījās ievērojami lielāks D1 grupā: 22% (82 no 380) pacientu vs. 12% (40 no 330) pacientu. Arī reģionālās metastāzes tika novērotas biežāk D1 grupā: 19% (73 no 380) pacientu D1 grupā vs. 13% (43 no 330) pacientu D2 grupā, turpretī aknu metastāzes - 17% (65 no 380) pacientu D1 grupā vs. 11% (37 no 330) pacientu D2 grupā. Tādēļ pētījuma autori, neskatoties uz agrāk izdarītajiem secinājumiem, pašreiz uzskata, ka D2 limfadenektomija uzlabo dzīvildzes rādītājus un ka pie lokāli izplatīta kuņģa vēža gastrektomija ar D2 limfadenektomiju ir jāveic specializētos centros, samazinot pēcoperācijas komplikāciju skaitu un mirstību (Songun, Putter et al. 2010).

Pēdējo gadu pētījumu rezultāti Eiropā sliecas par labu D2 limfadenektomijām, kas tiek veiktas augsti specializētos centros (Roviello, Marrelli, u.c. 2002). Itālijas kuņģa vēža izpētes grupas pētījumā



izdarītie secinājumi pēc 12 gadiem ir identiski Siewert publikācijā (Siewert, Stein et al. 1999) Minētajiem. Vienā no pēdējā laika pētījumiem par paplašināto limfadenektomiju Lielbritānijā (Edwards, Blackshaw et al. 2004) ir atzīmēts, ka modificēta D2 gastrektomija III stadijas pacientiem var ievērojami paildzināt dzīvildzi (32% pacientu pēc D1 limfadenektomijas vs. 59% pēc D2 limfadenektomijas) bez ievērojamām pēcoperāciju komplikācijām un mirstības.

## 2.12. Kuņģa vēža prognostiskie faktori

Nozīmīga loma kuņģa vēža ārstēšanā ir slimības prognozei un prognostiskajiem faktoriem ir. Kuņģa vēža prognostiskos faktoros nosacīti var iedalīt trīs grupās:

- ar pacientu saistītie faktori (piem., pacienta vecums),
- ar ārstēšanu saistītie faktori (piem., izvēlētā ārstēšanas taktika, ārsta profesionalitāte),
- ar audzēju saistītie faktori. Pēdējos varētu iedalīt: ģenētiskajos, molekulārajos, histoloģiskajos (audzēja histoloģiskais tips) un morfoloģiskajos (audzēja invāzijas dziļums, audzēja izmērs, lokalizācija, procesa izplatība).

Pēc audzēja izmēriem, izmantojot **Nakamura vienādojumu**:

$$S = 0.3t^2 - 1.1t + 3.5$$

kur S – audzēja laukums (cm<sup>2</sup>), bet t – laiks gados, var diezgan precīzi spriest par audzēja vecumu (Ubukata, Katano et al. 2004).

Dažos pētījumos īpaši ir uzsvērts, ka audzēja izmērs, vienlaikus ar audzēja invāzijas dziļumu, metastāzēm limfātiskajos mezglos un invāziju limfātiskajā sistēmā, ir neatkarīgs prognostisks faktors (Saito, Osaki et al. 2006).

1936. gadā Japānā Inoue pētīja limfas attecī no kuņģa, aizkuņģa dziedzera un diafragmas. Pētījuma (Noguchi, Imada et al. 1989) rezultāti kalpoja par teorētisko pamatu kuņģa vēža ķirurģiskai ārstēšanai Japānā. Paplašinātas limfadenektomijas, kuras Japānā uzsāka veikt pagājušā gadsimta četrdesmitajos gados, dod iespēju analizēt metastātisko limfātisko mezglu lokalizācijas, daudzuma un izmēra ietekmi uz onkoloģiskā procesa izplatību un ietekmi uz pacienta dzīvildzi (Noguchi, Imada et al. 1989), (Roviello, Marrelli et al. 2002).

### 2.13. Izdalīto limfmezglu skaits un N attiecība

Par radikāli operēto kuņģa vēža pacientu galveniem prognostiskajiem faktoriem tiek uzskatīti limfmezglu stāvoklis (N stadija) un audzēja ieaugšanas dziļums (T stadija) (Siewert, Bottcher et al. 1998; Dicken, Bigam et al. 2005). Primāra audzēja ieaugšanas dziļums ir nosakāms, veicot patohistoloģisko izmeklēšanu, un T stadijas definīcija sakrīt gan pēc UICC/AJCC TNM klasifikācijas, gan pēc JGCA TNM klasifikācijas. Tomēr ir N stadijas noteikšana starp klasifikācijām atšķiras - saskaņā ar UICC/AJCC klasifikāciju, N stadiju nosaka pēc metastātisko limfmezglu skaita un ir jābūt izmeklētiem vismaz 15 limfmezgliem, turpretī saskaņā ar JGCA klasifikāciju N stadiju nosaka metastātisko limfmezglu līmenis un ir jābūt veiktai vismaz D2 limfadenektomijai ar otrā līmeņa limfmezglu izdalīšanu. Veicot D1 limfadenektomiju, N stadiju pēc JGCA nemaz nav iespējams klasificēt (de Manzoni, Verlatto et al. 2002), (Bando, Yonemura et al. 2002), (Inoue, Nakane et al. 2002). Paplašinātas limfadenektomijas, kuras Japānā uzsāka veikt pagājušā gadsimta četrdesmitajos gados, dod iespēju analizēt metastātisko limfātisko mezglu lokalizācijas, daudzuma un izmēra ietekmi uz onkoloģiskā procesa izplatību un ietekmi uz pacienta dzīvildzi (Noguchi, Imada et al. 1989), (Roviello, Marrelli et al. 2002). Kā nozīmīgs prognostisks faktors kuņģa vēža gadījumā virknē pētījumu minēti metastātisko limfmezglu skaits, lokalizācija un metastātisko/izmeklēto limfmezglu attiecība. Iepriekšminētajos pētījumos kuņģa vēža pacientiem tika veiktas kuņģa operācijas ar paplašinātām limfadenektomijām (Siewert, Bottcher et al. 1998), (Takagane, Terashima et al. 1999), (Bando, Yonemura et al. 2002), (Hyung, Noh et al. 2002); (Nitti, Marchet et al. 2003). Vidējais izdalīto limfātisko mezglu skaits *Takagane* pētījumā ir 55 limfmezgli (Takagane, Terashima et al. 1999); Bando pētījumā - 47 limfātiskie mezgli (Bando, Yonemura et al. 2002); Hyung pētījumā izdalīts vidēji 45,1 limfātiskais mezgls (Hyung, Noh et al. 2002); Nitti pētījumā izdalīti vidēji 27 limfmezgli (Nitti, Marchet et al. 2003).

Metastātisko/izmeklēto limfmezglu attiecību jeb N attiecību (angļu valodā pieņemtais apzīmējums ir N Ratio) izsaka procentos pēc vienādojuma:

$$\mathbf{N \text{ attiecība}} = \text{metastātiskie limfātiskie mezgli} / \text{kopējais izmeklēto limfātisko mezglu skaits} \times 100\%$$

To var izteikt arī absolūtos skaitļos:

$$\mathbf{N \text{ attiecība}} = \text{metastātiskie limfātiskie mezgli} / \text{kopējais izmeklēto limfātisko mezglu skaits}$$

Iegūtos rezultātus sagrupē vairākos intervālos un analizē pacientu 5 gadu dzīvildzi atkarībā no N attiecības. *Takagane* pētījumā (Takagane, Terashima et al. 1999) augstāka dzīvildze tika konstatēta pacientiem ar mazāku N attiecības vērtību, turpretī vissliktākie dzīvildzes rādītāji - pacientiem, kuriem N attiecība ir  $\geq 25\%$ , proti, attiecīgi 88,4% un 12,5% (4. tabula).

4. tabula. N attiecība (Takagane, Terashima et al. 1999)

N attiecība	5 gadu dzīvildze
<b>0%</b>	88,4%
<b>1 – 9%</b>	59,9%
<b>10 – 24%</b>	32,1%
<b><math>\geq 25\%</math></b>	12,5%

*Bando* pētījumā (Bando, Yonemura et al. 2002) pacientu dzīvildze atkarībā no N attiecības tika analizēta divām pacientu grupām: 1. grupas pacientiem pēc D1, proti, perigastrālās limfadenektomijas, 2. grupas pacientiem pēc paplašinātās D2, proti, perigastrālās, *truncus coeliacus*, *a. gastrica sinistra*, *a. hepatica communis*, liesas vārtu un *a. lienalis* limfātisko mezglu limfadenektomijas. Vislabākie dzīvildzes rādītāji bija 1. grupas pacientiem pie N attiecības 0-0,1, proti, 77% un, atbilstoši vissliktākie bija 1. grupas pacientiem pie N attiecības  $>0,25$ . Interesants ir arī fakts, ka atšķiras dzīvildze 1. un 2. grupas pacientiem ar vienādu N attiecību. Palielinoties metastātisko limfmezglu skaitam, dzīvildzes rādītāji 2. grupas pacientiem, kuriem ir veikta paplašinātā limfadenektomija, ir labāki, nekā 1. grupas pacientiem pēc D1 limfadenektomijas (skat. 5. tabulu).

5. tabula. N attiecība (Bando, Yonemura et al. 2002)

N attiecība	5 gadu dzīvildze ar D1 limfadenektomiju	5 gadu dzīvildze ar D2 limfadenektomiju
<b>0 – 0,1</b>	77%	66%
<b>0,1 – 0,25</b>	33%	41%
<b>&gt;0,25</b>	17%	19%

Savukārt, lielā multicentriskā Itālijas pētījuma rezultātos (sk. 6. tabulu) uzsvērta N attiecības lielā nozīme, izvērtējot pacienta 5 gadu dzīvildzi, un ieteikts šo rādītāju izmantot, pieņemot lēmumu par tālāko ārstēšanas taktiku (Nitti, Marchet et al. 2003).

6. tabula. N attiecība (Nitti, Marchet et al. 2003)

N attiecība	5 gadu dzīvildze
<b>0%</b>	82%
<b>1 – 10%</b>	61%
<b>11 – 25%</b>	50%
<b>&gt;25%</b>	14%

Nav šaubu, ka, veicot D2 limfadenektomijas un izmeklējot >25 limfmezgliem, kā to ieteica *Siewert* savā pētījumā (*Siewert, Bottcher et al. 1998*), N attiecība ir nozīmīgs prognostisks faktors pacientiem ar kuņģa vēzi. Tomēr, saskaņā ar ASV Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*) un Starptautiskās pretvēža apvienības (*International Union Against Cancer (UICC)*) vadlīnijām, lai precīzi noteiktu slimības stadiju, minimālam izmeklētam limfmezglu skaitam kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas gadījumā ir jābūt 15.

Šobrīd ir svarīgi noskaidrot, kāda ir N attiecības prognostiska nozīme pacientiem pēc D0/D1 limfadenektomijām un, vai to ir iespējams izmantot klīniskajā praksē, ja izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par piecpadsmit. Ja izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par 15, tad 10-15% gadījumu novēro stadiju migrācijas fenomenu - *Will Rogers* fenomens (*Bando, Yonemura et al. 2002; de Manzoni, Verlato et al. 2002; Inoue, Nakane et al. 2002*). Ar stadijas migrācijas jeb *Will Rogers* fenomenu apraksta stadijas samazināšanu pie nepietiekama izmeklēto limfmezglu skaita, to nosaka nepietiekami plaši veikta limfadenektomija no ķirurga puses un/vai nepilnīga limfmezglu izmeklēšana no patologa puses (*Sun, Zhu et al. 2009*). N attiecība dod iespēju mazināt šī fenomena ietekmi (*Liu, Lu et al. 2007*). Vairākos pētījumos (*Liu, Lu et al. 2007; Marchet, Mocellin et al. 2007*) jau tika analizēta

N attiecība pacientiem pēc D0/D1 (Sun, Zhu et al. 2009) limfadenektomijām, kad vidējais izmeklēto limfātisko mezglu skaits ir mazāks par 15. Pētījumu rezultāti liecina par to, ka N attiecība varētu būt nozīmīgs, neatkarīgs faktors pacientiem pēc kuņģa operācijām arī gadījumos, kad izmeklēto limfmezglu daudzums ir <15 (Liu, Lu et al. 2007; Marchet, Mocellin et al. 2007) Maduekwe, u.c. un Sun, u.c. retrospektīvos pētījumos (pēc 257 un 2159 pacientu datiem attiecīgi) secināja, ka N attiecība ir labāks prognostisks faktors, kas samazina stadiju migrācijas fenomenu salīdzinājumā ar N rādītāju TNM klasifikācijā (*6th edition AJCC/UICC TNM staging system*), īpaši gadījumos, kad tika izdalīti mazāk par 15 limfmezgļiem (Sun, Zhu et al. 2009; Maduekwe, Lauwers et al. 2010).

Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā, kur tiek veikts vislielākais skaits kuņģa vēža operāciju Latvijā, vidējais izmeklēto limfmezglu skaits ir 5,6 (Pedrazzani, Sivins et al. 2010)

## **2.14. Ķermeņa masas indeksa (ĶMI) ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu**

Starp citiem kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas riska faktoriem īpašu vietu ieņem paaugstināts ķermeņa masas indekss (ĶMI).

Paaugstināts ĶMI indekss no 25 līdz 29,9 kg/m<sup>2</sup> (liekais svars) vai ĶMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> (aptaukošanās) ir nozīmīgs riska faktora dažādu onkoloģisko saslimšanu attīstībā (Bergstrom, Pisani et al. 2001). Kohortas pētījums ASV parādīja, ka 14% vīriešiem un 20% sievietēm ar lieko svaru vai aptaukošanos ir paaugstināts risks nomirt no vēža (Calle, Rodriguez et al.). Bariatrijas ķirurģija, kuras mērķis ir samazināt lieko svaru, samazina vēža incidenci sievietēm (HR =0,58; 0,44-0,77 p=0,0001) un nav efektīva vīriešiem (HR 0,97; 0,62-1,52) ar lieko svaru (Sjostrom, Gummesson et al. 2009).

Kuņģa vēža gadījumā saikne starp lieko svaru un kuņģa vēzi nav viennozīmīga. Liekā svara un aptaukošanās gadījumā kuņģa vēža lokalizācijas vieta galvenokārt ir augšējā trešdaļā. Kamēr populācija ar normālu ĶMI tas visbiežāk lokalizējas distāli vai kuņģa korpusā. Šiem vēžu veidiem ir atšķirīgas patoloģiski - morfoloģiskās īpašības. Āzijas iedzīvotājiem, saikne starp lieko svaru un kuņģa vēža risku nav atrasta (Yang, Zhou et al. 2009).

Vīriešiem paaugstināts liekais svars un aptaukošanās ir barības vada (RR 1,52 p=0,0001), vairogdziedzera (RR 1,3 p=0,0001), resno zarnu (RR 1,24 p<0,0001) un nieru adenokarcinomām (RR 1,24 p<0,0001). Sievietēm liekais svars un aptaukošanos savukārt ir saistītas ar žultspūšļa (RR 1,59 p<0,0001), endometrija (RR 1,59 p<0,0001), barības vada (RR 1,51 p<0,0001) un nieru adenokarcinomām (RR 1,34 p<0,0001) (Renehan, Tyson et al. 2008).

Pacientiem ar kuņģa vēzi pēc ķirurģiskās ārstēšanas paaugstināts ĶMI, iespējams, ir saistīts ar paaugstinātu neķirurģisko un ķirurģisko komplikāciju risku, bet neietekmē pacientu dzīvildzi (Kulig, Sierzega et al. 2010).

## **2.15. Asins pārļiešanu ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu**

Asins pārļiešanas kuņģa vēža pacientiem tiek uzskatītas par komplikāciju veicinošu faktoru, kurš, iespējams, saistīts ar ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti.

Kuņģa vēža pacientiem ir divi galvenie mazasinības iemesli: asiņošana no audzēja un asins zudums operācijas laikā vai pēc tās. Šiem pacientiem perioperatīvi tiek veiktas asins pārļiešanas. Perioperatīva asins pārļiešana ir asins pārļiešana operācijas laikā vai divu dienu laikā pēc tās.

Vēsturiski hemotransfūziju imūnsupresīvā ietekme tika atklāta pirms gandrīz 40 gadiem pacientiem pēc nieru transplantācijām, kuriem pirms operācijas tika pārlieta eritrocītu masa, kas mazināja transplantāta atgrūšanu (Opelz, Sengar et al. 1973). Gantt 1981 izvirzīja hipotēzi, ka perioperatīva asins pārļiešana palielina recidīva risku, radikāli operētiem onkoloģiskiem slimniekiem. To skaidroja ar to, ka hemotransfūzijas nomāc recipienta imūno sistēmu un līdz ar to veicina audzēja progresiju un metastāžu veidošanos (Gantt 1981). Vairākos pētījumos pierādīta hemotransfūziju saistība ar paaugstinātu postoperatīvo bakteriālo infekciju risku (Vamvakas and Blajchman 2000). Kopš tiem laikiem plaši tiek pētīta asins pārļiešanu izraisītās imūnsupresijas ietekme uz onkoloģisko pacientu dzīvildzi un recidīva risku.

Attiecībā uz kuņģa vēzi, lielākajā daļā pētījumu tiek konstatēts īsāks slimības bezrecidīva periods un sliktāki dzīvildzes rādītāji (Hyung, Noh et al. 2002; Yamashita, Sakuramoto et al. 2007). Hyung retrospektīvā pētījumā konstatējis, ka, veicot ķirurģisku ārstēšanu ielaista (III–IV stadiju) kuņģa vēža pacientiem totāla gastrektomija, splenektomija, superpaplašinātā (D3) limfadenektomija biežāk bija saistītas ar hemotransfūzijām. Pacientu grupā, kuriem tika pārlietas asinis, tika konstatēti ievērojami sliktāki dzīvildzes rādītāji un dzīvildzes samazināšanās bija tieši proporcionāla pārlieto asiņu daudzumam (Hyung, Noh et al. 2002).

Dažos pētījumos tika konstatēts, ka allogēno asiņu pārļiešanām nebija negatīvas ietekmes uz radikāli operēto kuņģa vēža pacientu 5 gadu dzīvildzi (Sanchez-Bueno, Garcia-Marcilla et al. 1997) (Moriguchi, Maehara et al. 1990).

## 2.16. Splenektomiju ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu

Galvenais kuņģa vēža metastazēšanās ceļš ir limfogēns. Embriogēnēzes laikā izveidojas kuņģa limfātiskās drenāžas sistēma, kas novirza limfu gar aizkuņģa dziedzeri uz liesas artērijas limfmezgliem un daļēji - uz resnās zarnas apzarni. XX gadsimta otrajā pusē, tas tika uzskatīts par galveno iemeslu gastrektomijām ar paplašinātām limfadenektomijām, kas tika veiktas vienlaikus ar pankreatikosplenektomijām. Vēlāk, atklājot liesas vērtos esošo limfmezglu dissekcijas drošumu, pakāpeniski ķirurgi no tik radikālām operācijām atteicās, jo tās ir saistītas ar nozīmīgām intraoperatīvām un postoperatīvām komplikācijām. Liesu saglabājošo operāciju imunoloģiskais aspekts netika uzskatīts par nozīmīgu argumentu par labu šīm operācijām, jo uzskatīja, ka splenektomijas nenozīmīgi ietekmē organisma celullāro imunitāti vai arī tās ietekme, iespējams, ir pozitīva. Splenektomiju imunoloģiskās sekas pēc gastrektomijām tika pētītas pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados Japānā. Atkārtoti pie jautājumiem par splenektomijām, iespējams pozitīvu imunoloģisku lomu pēc gastrektomijām, un to nepieciešamību pievērsās jau divdesmit pirmajā gadsimtā. Padziļinātas intereses pamatā bija skaidrāka liesas loma imunoloģiskajos procesos un jauni atklājumi eksperimentos ar laboratoriskiem dzīvniekiem transplantoloģijā. Transplanta atgrūšanu iniciē T-šūnas, kuras atpazīst alloantigēnus tiešā un netiešā ceļā. T-šūnas atpazīst donora antigēnu prezentējošas šūnas (APŠ) vai iegūst tās no recipienta sekundāros limfoīdos orgānos un transplantātā. Donora peptīdi tiek prezentēti T šūnām sekundāro limfoīdo orgānu T šūnu zonā un tādējādi notiek transplanta inducēta imūnā atbilde. Aktivētu APŠ migrācija uz sekundārajiem limfoīdajiem audiem notiek, pateicoties veselai grupai hemokīnu. Laboratoriskos pētījumos ar sirds transplantātu (Lakkis, Arakelov et al. 2000) tika novērots, ka peles bez sekundārajiem limfoīdajiem orgāniem un peles pēc splenektomijas pieņēma transplantātu identiski, vienlaikus alimfoplastiskās peles ar liesu transplantātu atgrūda. Līdz ar to, analizējot splenektomijas transplantoloģijā, tika atklāta to nozīme vaskularizētu transplantātu atgrūšanā (Dor, Gollackner et al. 2003)

Splenektomijas ir saistītas ar smagākām pēcoperāciju komplikācijām galvenokārt pēcoperāciju infekciju dēļ (Cuschieri, Fayers et al. 1996). Mūsdienas tās tiek veiktas gadījumos, kad gastrektomijas laikā liesa tiek jatroģēni bojāta vai sakarā ar onkoloģiska procesa izplatību un liesas vai tās asinsvadu iesaisti audzējā, kā arī, ja anatomiski morfoloģiskās organisma īpatnības neļauj veikt gastrektomiju vienu pašu.

Tiek uzskatīts, ka hemotransfūziju imunsupresīvo ietekmi modulē liesa, un splenektomijas, iespējams, novērš hemotransfūziju negatīvās sekas (Weitz, D'Angelica et al. 2003).

## **2.17. Asins pārliešanu un splenektomiju mijiedarbība, kas ietekmē kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu**

Mijiedarbība starp splenektomiju un hemotransfūziju tika pētīta orgānu transplantācijas eksperimentos uz dzīvniekiem. Tajos hemotransfūziju imunsupresīvā ietekme mazinās, veicot splenektomiju, tāpēc dzīvniekiem pēc splenektomijas un hemotransfūzijām bija lielāks transplantēta orgāna atgrūšanu skaits, nekā dzīvniekiem, kuriem pirms operācijas tika veikta tikai hemotransfūzija (Shelby, Wakely et al. 1984; Wakely, Shelby et al. 1985).

Weitz u.c. pirmie pētīja perioperatīvo allogēno asins pārliešanu un splenektomiju savstarpējo iedarbību, to ietekmi uz prognozi pacientiem pēc gastrektomijām kuņģa proksimālās trešdaļas un gastroezofageālās pārējas vēža dēļ. Viņu pārsteidzošākais atklājums bija, ka hemotransfūzijas un splenektomijas mijiedarbojoties ietekmē dzīvildzi. Pacientiem, kuriem tika pārlietas asinis, bet saglabāta liesa, bija īsāks no slimības brīvais periods. Galvenais secinājums bija, ka pie intaktas liesas asins pārliešanas negatīvi ietekmē kuņģa vēža pacientu prognozi. Savukārt, splenektomija šo negatīvo ietekmi novērš (Weitz, D'Angelica et al. 2003).

Pretstatā Weitz pētījuma rezultātiem, Shen u.c., konstatējuši, ka kuņģa vēža III stadijas pacientiem, kuriem veikta gastrektomija, splenektomija saistāma ar lielāku slimības recidīvu skaitu tieši pēc hemotransfūzijām. Viņi secināja, ka kuņģa vēža pacientiem splenektomija nenovērš hemotransfūziju negatīvo ietekmi attiecībā uz prognozi, bet gan pretēji - tā var palielināt recidīva risku operētiem kuņģa vēža pacientiem pēc hemotransfūzijām (Shen, Cheong et al. 2006).

Itāļu Kuņģa vēža izpētes grupas (Italian Research Group for Gastric Cancer) prospektīva pētījuma rezultāti parāda, ka splenektomija, ko veic, lai limfadenektomija būtu radikālāka, negatīvi ietekmēja dzīvildzi gan pacientiem bez hemotransfūzijām, gan pacientiem ar hemotransfūzijām. Gastrektomijas pacientu grupā, kuriem tika saglabāta liesa, hemotransfūziju negatīvā ietekme bija maz izteikta un nenozīmīga, bet splenektomijas šo negatīvo hemotransfūziju ietekmi novērša, uzlabojot dzīvildzi. Šā pētījuma statistiskie dati neliecina par labu rutīnas splenektomijai pie kuņģa vēža radikālas ķirurģiskas ārstēšanas; autori arī nerekomendē perioperatīvo hemotransfūziju gadījumā veikt „profilaktisko” splenektomiju (Pacelli, Rosa et al. 2011).



### **3. Materiāli un metodes**

#### **3.1. Pētījuma veids un ētiskie aspekti**

Darbs ir retrospektīvs pētījums. Tas nav saistīts ar ētiska rakstura problēmām. Darbam ir Latvijas Universitātes ētikas komisijas atļauja.

#### **3.2. Pētījuma populācija un iekļaušanas kritēriji**

Pētījumā tika iekļauti 580 kuņģa vēža pacienti, kuriem no 1999. gada janvāra līdz 2005. gada decembrim Latvijas Onkoloģijas centrā tika veikta radikāla (R0) ķirurģiska ārstēšana ar D1 (perigastrālo) limfadenektomiju. Galvenie pacientu atlases kritēriji: histoloģiski pierādīta kuņģa adenokarcinoma bez attālām metastāzēm, veikta potenciāli radikāla (R0) operācija, ilgtermiņa novērošanas iespējamība. Tika izslēgti pēcoperācijas mirstības gadījumi, pacienti, kuriem anamnēzē bijuši citu lokalizāciju ļaundabīgi audzēji. Saskaņā ar šiem kritērijiem no pētījuma tika izslēgti 9 gadījumi ar mikroskopiski konstatētām audzēja šūnām rezekcijas līnijās (R1) un 5 gadījumi, kuru dati nebija pieejami līdz novērošanas perioda beigām. Savukārt analizējot metastātisko un izmeklēto limfmezglu attiecības prognostisko nozīmi, no pētījuma izslēgti 19 gadījumi, kad pacienti miruši 30 dienu laikā pēc operācijas. Turklāt, lai dati būtu viendabīgāki (homogēnāki), tika izslēgts neliels gadījumu skaits (7 gadījumi), kad izmeklēto limfmezglu skaits bijis vairāk par 15. N pozitīvie gadījumi (metastāzes reģionālos limfmezglos) ar neprecizētu izdalīto limfmezglu skaitu (14 gadījumi) arī tika izslēgti no datu analīzes. Sakarā ar to pētījumā tika iekļauti 527 pacienti ar vidējo vecumu 65 gadi (no 23 līdz 89), sieviešu un vīriešu attiecību 1.1:1.

Klīniskie un histopatoloģiskie dati tika retrospektīvi iegūti no radikāli operēto kuņģa vēža pacientu slimības vēsturēm un ievadīti datu bāzē. Dzīvildzes rādītāji, miršanas datumi un iespējamie miršanas iemesli tika iegūti no Veselības ekonomikas centra vēža reģistra. Vidējais novērošanas periods dzīvajiem pacientiem bija 75,3 (no 33 līdz 116) mēneši.

### **3.3. Ķirurģiskā ārstēšana**

Galvenais operatīvās ārstēšanas mērķis – radikāla audzēja elementu rezekcija. Gastrektomijas apjoms (totāla vai subtotāla) bija atkarīgs no audzēja lokalizācijas, histoloģiska veida un makroskopiska izskata. Visos gadījumos tika veikta perigastrāla D1 limfadenektomija ar kuņģa asinsvadu nosiešanu pie pamatnes.

### **3.4. Histopatoloģiska izmeklēšana un N attiecības intervāls**

Histopatoloģiska izmeklēšana tika veikta, lai apstiprināt adenokarcinomas diagnozi un noteikt audzēja diferenciācijas pakāpi. Atzīmēts metastātisko un izmeklēto limfmezglu skaits. Stadijas noteikšanai izmantota sestā TNM klasifikācijas versija. No pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem bija izmeklēti vairāk par 15 limfmezgliem. Atbilstoši TNM klasifikācijai, pacienti iedalīti trīs grupās: pN0, pN1, un pN2. Tika izmantoti literatūrā biežāk lietotie N attiecības intervāli: N attiecība 0 (pNR0) 0%; N attiecība 1 (pNR1) 1–25%; un N attiecība 2 (pNR2) >25%.

### **3.5. Pēcoperācijas komplikāciju raksturojums**

Pēcoperācijas komplikācijas ir komplikācijas 30 dienu laikā pēc operācijas, pēcoperācijas mirstība ir mirstība 30 dienu laikā pēc operācijas.

Pēcoperācijas komplikācijas tika iedalītas saskaņā ar pēcoperāciju komplikāciju smaguma izvērtēšanas kritērijiem, kas iepriekš ir publicēti literatūrā (Strasberg, Linehan et al. 2009):

- Vieglas komplikācijas – komplikāciju ārstēšanai nepieciešamas minimāli invazīvas procedūras;
- Vidēji smagas komplikācijas – komplikāciju ārstēšanā tika izmantoti farmakoloģiskie preparāti, piemēram, antibiotikas;
- Smagas komplikācijas ar invazīvām procedūrām - komplikāciju ārstēšanai nepieciešams veikt invazīvas procedūras vispārējā narkozē;
- Smagas komplikācijas ar operāciju - komplikāciju ārstēšanai nepieciešams veikt reoperāciju vispārējā narkozē;
- Smagas komplikācijas ar orgānu mazspēju;
- Pacienta nāve, kā pēcoperācijas komplikācija tika izdalīta atsevišķā kategorijā – pēcoperācijas mirstība. Pēcoperācijas mirstība ir pacienta nāve 30 dienu laikā pēc operācijas.

### **3.6. Perioperatīvas asins pārliešanas**

Perioperatīvas asins pārliešanas ir asins pārliešanas operācijas laikā vai divu dienu laikā pēc operācijas.

### **3.7. Statistiskā analīze**

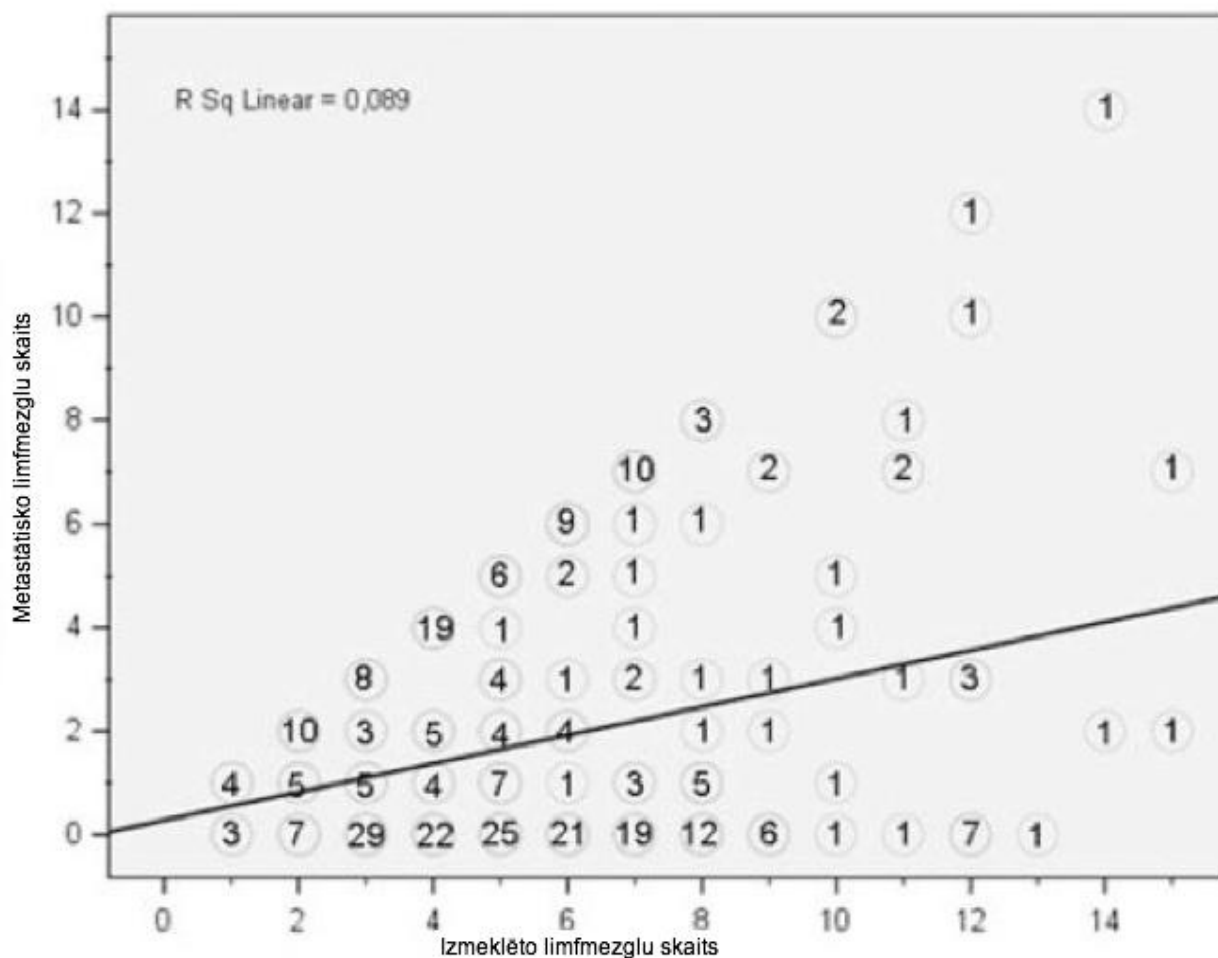
Dispersijas analīze (ANOVA) tika izmantota, lai noteiktu vai starp izmeklēto limfmezglu skaitu pN stadijām un pNR stadijām ir statistiski nozīmīga atšķirība. Lineārās regresijas metodi izmantota, lai izvērtētu iespējamo korelāciju starp izmeklētiem un metastātiskiem limfmezgļiem. Dzīvildze tika analizēta ar Kaplan-Meier metodi un salīdzināta ar lognormālo regresijas testu. Daudzfaktoru analīze veikta ar Koksas regresijas analīzi iekļaujot sekojošos faktorus: vecums (vecuma mediāna sievietēm vs. vecuma mediāna vīriešiem), dzimumu (sievietes vs. vīrieši), audzēja lokalizācija (apakšējā un vidējā trešdaļa vs. augšējai trešdaļai), audzēja invāzijas dziļums (pT2, pT3, pT4 vs. pT1) un metastāzes limfmezgļos (pN1 un pN2 vs. pN0) vai attiecību starp metastātiskiem un izmeklētiem limfmezgļiem (pNR1 un pNR2 vs. pNR0). Nāves iemesls, kas nebija saistīts ar kuņģa vēzi ir ņemts vērā. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem, ja P vērtība  $\leq 0,05$ . Hi kvadrāta kritērija metode izmantota, lai salīdzinātu divas neatkarīgas paraugkopas pēc vienas pazīmes un divu pazīmju saistības analīzi. Statistisko datu analīze veikta ar SPSS 16.0 (SPSS Inc.).

## 4. Rezultāti

### 4.1. N attiecības ietekme uz kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem

526 pacientu grupā analizēto limfmezglu skaits tika noteikts 154 gadījumos no 373 pacientiem bez metastāzēm limfmezglos (pN0) un 153 gadījumos pacientiem ar metastāzēm limfmezglos (pN+). Kopumā 307 pacientiem tika izmeklēti 1712 limfmezgli, vidēji ( $\pm$ SD) 5,6 ( $\pm$ 2,8) limfmezgli uz pacientu (mediāna 5; no 1 līdz 15). Vidējais ( $\pm$ SD) metastātisko limfmezglu skaits bija 1,1 ( $\pm$ 2,1) (mediāna 0; no 0 līdz 14) kopējā grupā un 3,6 ( $\pm$ 2,5) (mediāna 3; no 1 līdz 14) pN+ pacientiem.

Korelācija starp izmeklēto limfmezglu skaitu un metastātisko limfmezglu skaitu atspoguļota 5. attēlā. Pozitīvo jeb metastātisko limfmezglu skaits nozīmīgi pieaug ar izmeklēto limfmezglu skaita palielināšanos ( $R = 0,289$ ;  $R^2 = 0,089$ ;  $p < 0,001$ ), īpaši, ja tiek analizēti tikai pN+ gadījumi ( $R = 0,515$ ;  $R^2 = 0,265$ ;  $p < 0,001$ ).



5. attēls. Analizēto un metastātisko limfmezglu skaita lineārās progresijas līkne 307 pacientiem, kuriem bija zināms izdalīto limfmezglu skaits ( $R = 0.289$ ;  $R^2 = 0.089$ ;  $p < 0.001$ )

Izvērtējot analizēto limfmezglu skaitu saskaņā ar TNM klasifikācijas pN klasēm un N attiecību (1–25% vs. > 25%), vidējais ( $\pm$ SD) izmeklēto limfmezglu skaits bija 5.5 ( $\pm$ 2.5) pN0 pacientu grupā, 5 ( $\pm$ 2.6) pN1 pacientu grupā un 9.1 ( $\pm$ 2.4) pN2 pacientu grupā ( $P < 0.001$ ), turpretī tas bija 7.5 ( $\pm$ 3.1) pNR1 pacientu grupā un 5.3 ( $\pm$ 2.8) pNR2 pacientu grupā ( $p = 0.001$ ).

#### 4.2. Dzīvildzes analīze

526 pacientiem trīs un piecu gadu dzīvildzes mediāna bija attiecīgi 68,8% un 61,7%. Dzīvildzes dati atbilstoši galvenajām klīniski patoloģiskām pazīmēm atspoguļoti 7. tabulā.

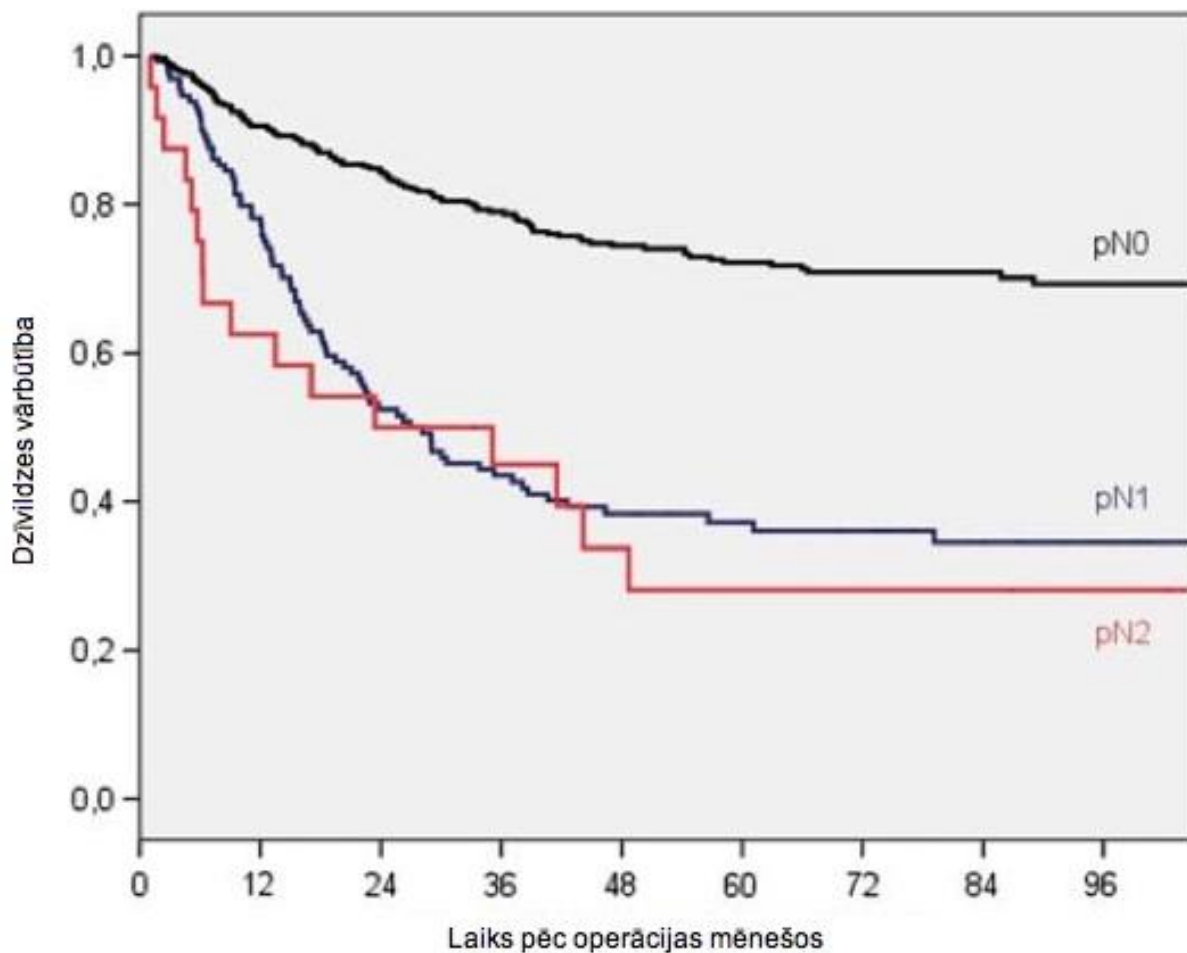
7. tabula. Dzīvildze saistībā ar pacientu klīniski-patoloģiskiem raksturojumiem

<b>Mainīgais</b>	<b>Pacientu skaits (dzīvo pac. skaits)</b>	<b>Vidējā dzīvildze (95% CI)</b>	<b>5 gadu<sup>a</sup> dzīvildze (%)</b>	<b>P<sup>b</sup> vērtība</b>
<b>Vecums</b>				0,080
≤ mediāna	263 (110)	74,7 (68,7-80,6)	57,9	
> mediāna	263 (89)	82,4 (76,6-88,2)	65,6	
<b>Dzimums</b>				0,040
Sievietes	253 (84)	82,9 (77,1-88,7)	63,3	
Vīrieši	273 (115)	74,4 (68,6-80,3)	57,5	
<b>Audzēja lokalizācija</b>				< 0,001
Augšējā 1/3	76 (34)	69,4 (58,4-80,3)	52,8	
Vidējā 1/3	187 (79)	74 (66,9-81)	57	
Apakšējā 1/3	238 (65)	89,9 (84,3-95,5)	73,3	
Totāls	25 (21)	23,8 (12,1-35,4)	10,5	
<b>pT kategorija</b>				< 0,001
pT1	95 (13)	103,3 (96,7-109,8)	89	
pT2	132 (38)	88,5 (81-96,1)	70,1	
pT3	240 (111)	68,5 (62,3-74,8)	52,3	
pT4	59 (37)	51 (38,2-63,8)	35,4	
<b>pN kategorija</b>				< 0,001
pN0	373 (103)	89,3 (84,8-93,8)	72,2	
pN1	129 (80)	51,9 (43,8-60)	38,4	
pN2	24 (16)	44,8 (26,2-63,4)	28,1	
<b>N-attiecība</b>				< 0,001
pNR0	373 (103)	89,3 (84,8-93,8)	72,2	
pNR1	28 (12)	71,8 (54,4-89,1)	54,7	
pNR2	125 (84)	46,4 (38,4-54,4)	32,2	

<sup>a</sup> 5 gadu dzīvildze tika noteikta ar Kaplan-Meier metodi.

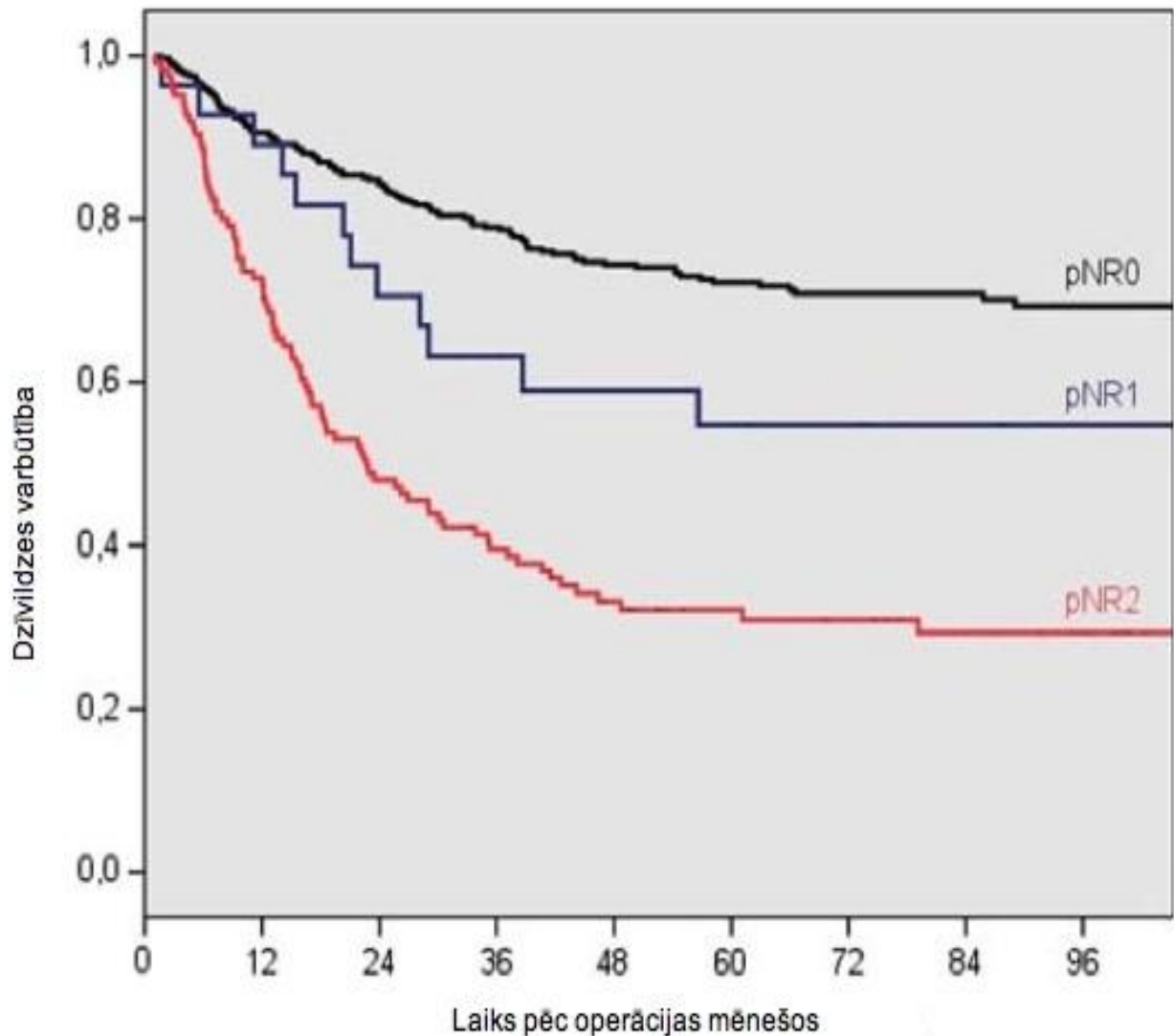
<sup>b</sup> P vērtība tika noteikta, izmantojot log-rank testu.

Kā parādīts 6. attēlā, nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp pN1 un pN2 pacientu grupām pēc TNM klasifikācijas. Analizējot Kaplan-Meier dzīvildzes līknes, šīm abām grupām tās pārklājās [95% CI], dzīvildze atbilstoši bija 51,9 [43,8–60] un 44,8 [26,2–63,4] mēneši ( $p = 0,508$ ).



6. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi TNM klasifikācijas pN grupām (log-rank metode: pN0 vs. pN1 vs. pN2,  $p=0,001$ ; pN1 vs. pN2,  $p = 0,508$ )

7. attēlā redzams, ka izmantojot N attiecību (1–25% vs. < 25%), tika konstatēta ievērojama atšķirība starp pNR1 un pNR2 apakšgrupām (vidēji [95% CI] dzīvildze bija 71.8 [54.4–89.1] un 46.4 [38.4–54.4] mēneši pNR1 un pNR2 apakšgrupās, attiecīgi) ( $p = 0.017$ ).



7. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi N attiecības grupām (log-rank method: pN0 vs. pN1 vs. pN2,  $p=0.001$ ; pN1 vs. pN2,  $p=0.017$ )



Koksa regresijas analīzes rezultāti pN AJCC/UICC un pNR metastātisko un izmeklēto limfmezglu attiecības grupas atspoguļoti 8. tabulā. Daudzfaktoru dispersijas analīze, kurā tika analizēts vecums, dzimums, audzēja lokalizācija, un tumora invāzijas dziļumu, apstiprināja, ka pašreizēja pN klasifikācijas sistēma un N-attiecība ir neatkarīgi prognostiski faktori.

Ar regresijas modeli analizējot pacientus ar metastātiskiem limfmezgļiem, tika konstatētas, ka pNR1 un pNR2 grupu bīstamības attiecība (angl. val. *hazard ratio*) ir 2,219 (1,190–4,139), atšķirība starp grupām ir statistiski nozīmīga (95% CI,  $p=0,012$ ). AJCC/UICC pN klasifikācijas pN1 un pN2 grupu bīstamības attiecība (angļu val. *hazard ratio*) ir 1,430 (0.803–2.545), atšķirība starp grupām nav statistiski nozīmīga (95% CI,  $p=0,224$ ). Jāatzīmē, ka pNR1 grupā ir relatīvi neliels pacientu skaits ( $n=28$ ), visiem pacientiem metastātisko limfmezglu skaits ir no 1 līdz 3.

8. tabula. Cox regresijas analīze TNM klasifikācijas pN grupām un N-attiecības pNR grupām.

	Cox regresijas analīze TNM pN grupām		Cox regresijas analīze N attiecības grupām	
	HR (95% CI)	<i>P</i> vērtība	HR (95% CI)	<i>P</i> vērtība
<b>Vecums</b>		0,152		0,154
> mediāna vs. ≤ mediāna	0,81 (0,61-1,08)		0,81 (0,61-1,08)	
<b>Dzimums</b>		0,647		0,678
Vīrieši vs. Sievietes	1,07 (0,8-1,43)		1,06 (0,8-1,42)	
<b>Audzēja lokalizācija</b>		<0,001		<0,001
Vidējā vs.apakšējā 1/3	1,62 (1,16-2,26)		1,61 (1,16-2,24)	
Augšējā vs. apakšējā 1/3	1,88 (1,23-2,88)		1,9 (1,25-2,91)	
Totāls vs. apakšējā 1/3	4,63 (2,71-7,92)		4,6 (2,7-7,82)	
<b>pT kategorija</b>		0,002		0,002
pT2 vs. pT1	2,36 (1,25-4,46)		2,4 (1,27-4,53)	
pT3 vs. pT1	3,04 (1,67-5,54)		3,08 (1,69-5,62)	
pT4 vs. pT1	1,83 (1,83-7,28)		3,42 (1,71-6,82)	
<b>TNM pN kategorija</b>		<0,001		
pN1 vs. pN0	2,1 (1,53-2,89)			
pN2 vs. pN0	2,47 (1,4-4,36)			
<b>N attiecība</b>		--		<0,001
pNR1 vs. pN0	--		1,27 (0,69-2,34)	
pNR2 vs. pN0	--		2,44 (1,76-3,37)	

### 4.3. Ķermeņa masas indeksa ietekme uz kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu

Starp 527 pacientiem, 95 pacientiem ķermeņa masas indekss (ĶMI) pārsniedza 30 (18%), 186 ĶMI bija diapazonā no 25-30 (35,3%) un 246 ĶMI < 25 (46,7%). ĶMI > 25 biežāk tika novērots sievietēm (30,7% vs.22,4%; P<0,001) un pacientiem vecumā  $\geq$  65 gadiem (ĶMI 25-30: 38,2% vs. 32% ĶMI>30: 22,9% vs. 12,6%; P=0,001).

ASA klases un audzēja lokalizācijas (n=503, p=0,431), pT (n=503, p=0,285), un pN (n=501, p=0,661) stadijas nav statistiski ticamas savstarpēji atkarīgas pazīmes. Subtotālas gastrektomijas tika veiktas vairāk nekā totālas gastrektomijas (61,3% vs. 38,7%, p<0,001).

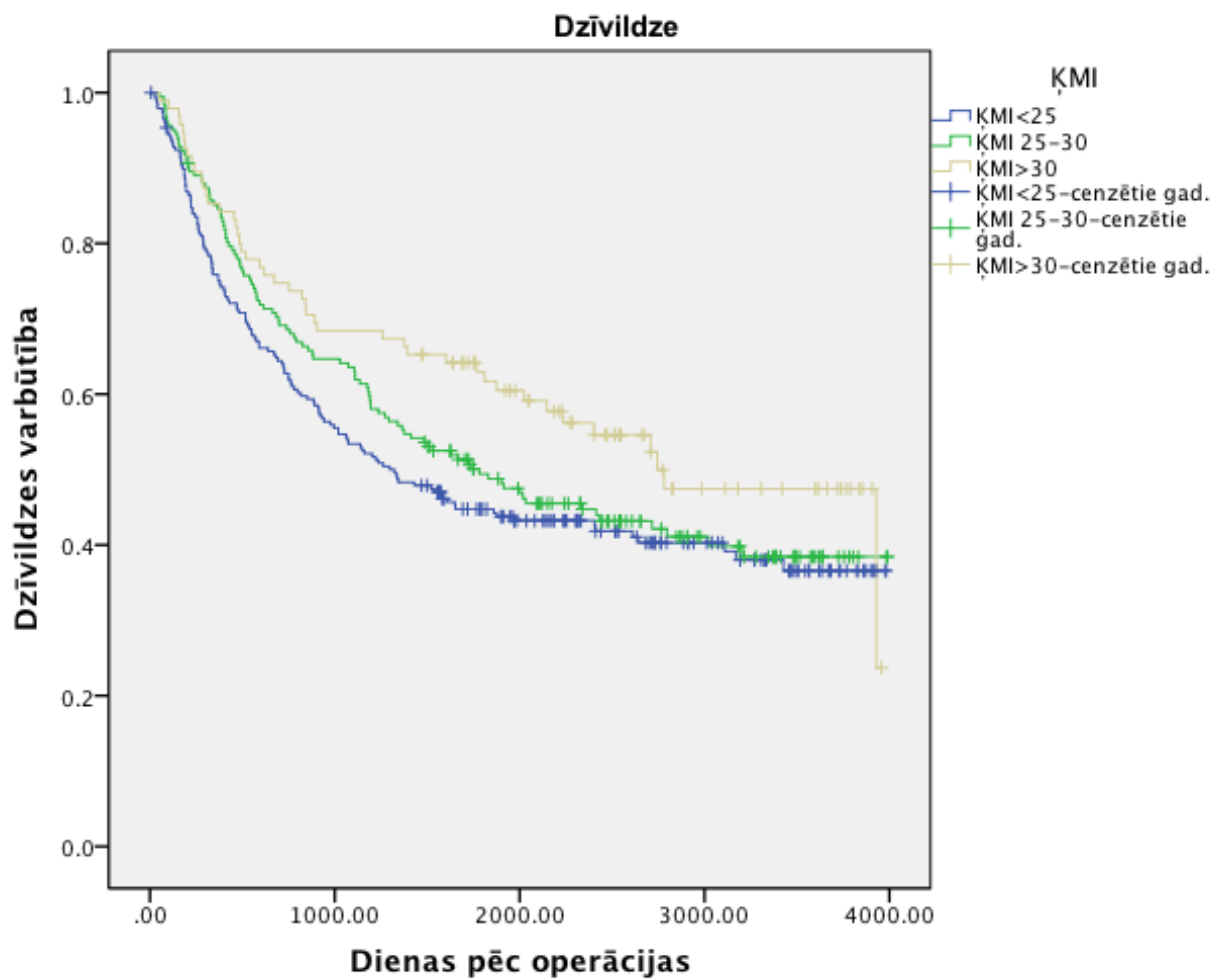
ĶMI un operācijas veidi subtotāla gastrektomija un totāla gastrektomija nav savstarpēji statistiski ticami saistīti (45,5% vs.48,5% p=0,499; 33,7% vs.37,7% p=0,349). Pacientiem ar ĶMI > 30 vairāk ir veiktas subtotālas gastrektomijas (20,7% vs.13,7%, p=0,041). Splenektomiju veikšana nebija saistīta ar pacientu ĶMI (n=39, p=0,674).

Vidējais operācijas laiks bija 146,60 minūtes (SD $\pm$  39,04), pacientiem ar ĶMI < 25 vidēji 149,44 minūtes (Mediāna 145; SD $\pm$ 37,55), ĶMI 25-30 vidēji 150,46 minūtes (Mediāna 145; SD $\pm$ 38,56), ĶMI>30 147,45 min. (Mediāna 145; SD $\pm$ 35,6), operācijas laiks nebija atkarīgs no ĶMI (n=519, p=0,565). Gastrektomiju vidējais laiks bija 156,6 min (Mediāna 150; SD $\pm$ 42,48), subtotālo gastrektomiju vidējais laiks bija 138,86 min (Mediāna 135, SD $\pm$ 34,31). Sakarība starp operācijas laiku un operācijas veidu ir statistiski ticama (p=0,024).

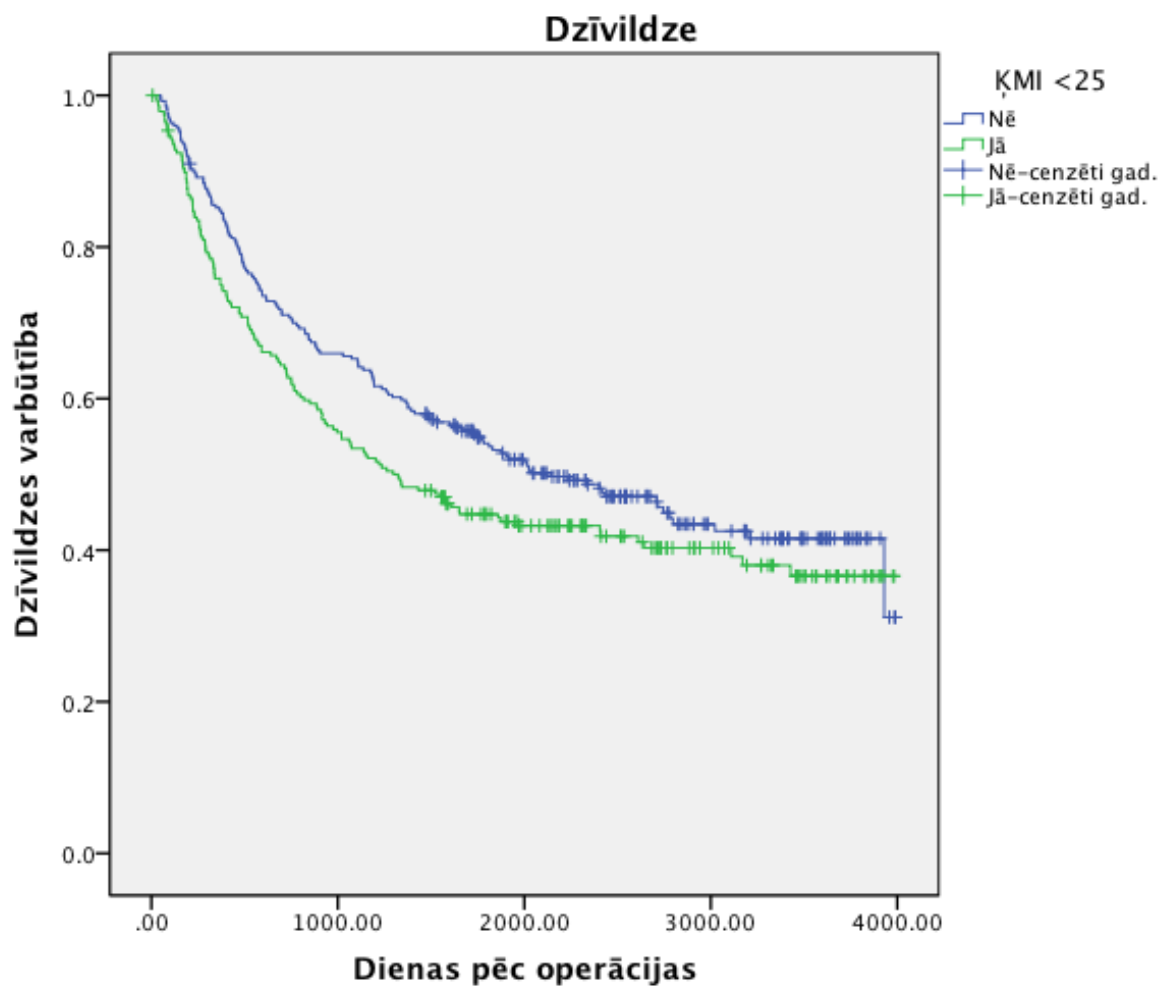
Komplikācijas novēroja 14,8% pacientu, pacientiem ar ĶMI<25 - 17,9% (p=0,062), pacientiem ar ĶMI 25-30 - 12,9% (p=0,365) un pacientiem ar ĶMI >30 - 10,5% (p=0,195), sakarība starp ĶMI un komplikācijām nebija statistiski ticama (p=0,152).

Sakarība starp smagām komplikācijām, kuras raksturotas saskaņā ar ASGS, un ĶMI<25 (n=18, p=0,087), ĶMI 25-30 (n=11, p=0,76) un ĶMI>30 (n=0, p=0,009) nav atrasta. Perioperatīvas hemotransfūzijas (POT) un ĶMI nav statistiski ticamas savstarpēji atkarīgas pazīmes (POT ĶMI<25: 4,8% p=0,163; ĶMI 25-30 - 2,3%, p=0,241; ĶMI>30 - 1,3%, p=0,723).

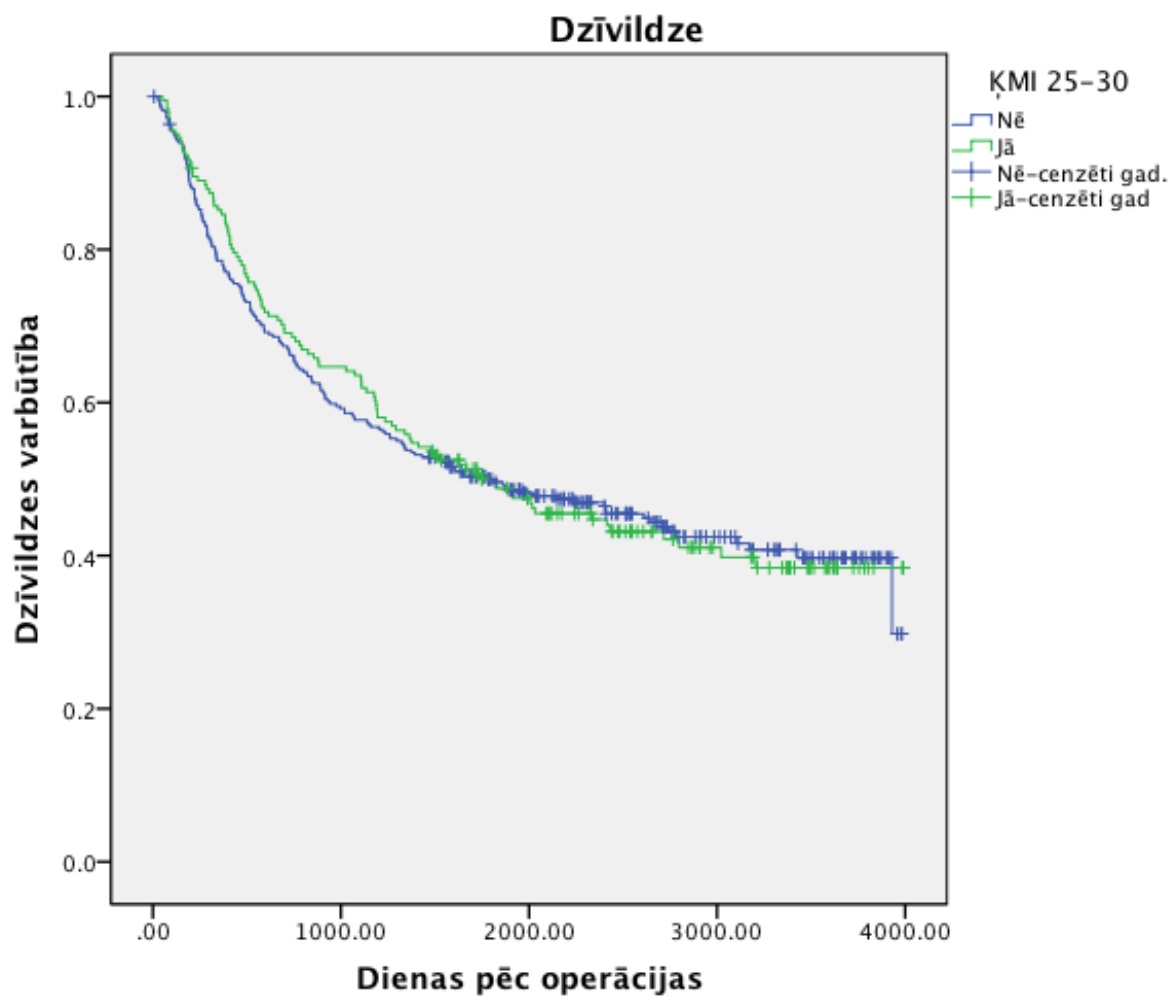
Kaplan-Meier līknes parāda, ka ir statistiski nozīmīgas dzīvildzes atšķirības dažādās ĶMI grupās (p=0,072) (8. attēls). Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI < 25 un ĶMI nav < 25 daļēji pārklājas, kas nozīmē, ka nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,071) (9. attēls). Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI 25-30 un ĶMI nav 25-30 pārklājas, kas nozīmē, ka nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,902) (10. attēls). Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI >30 vs ĶMI nav >30 nepārklājas, kas nozīmē, ka ir nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,039) (11. attēls).



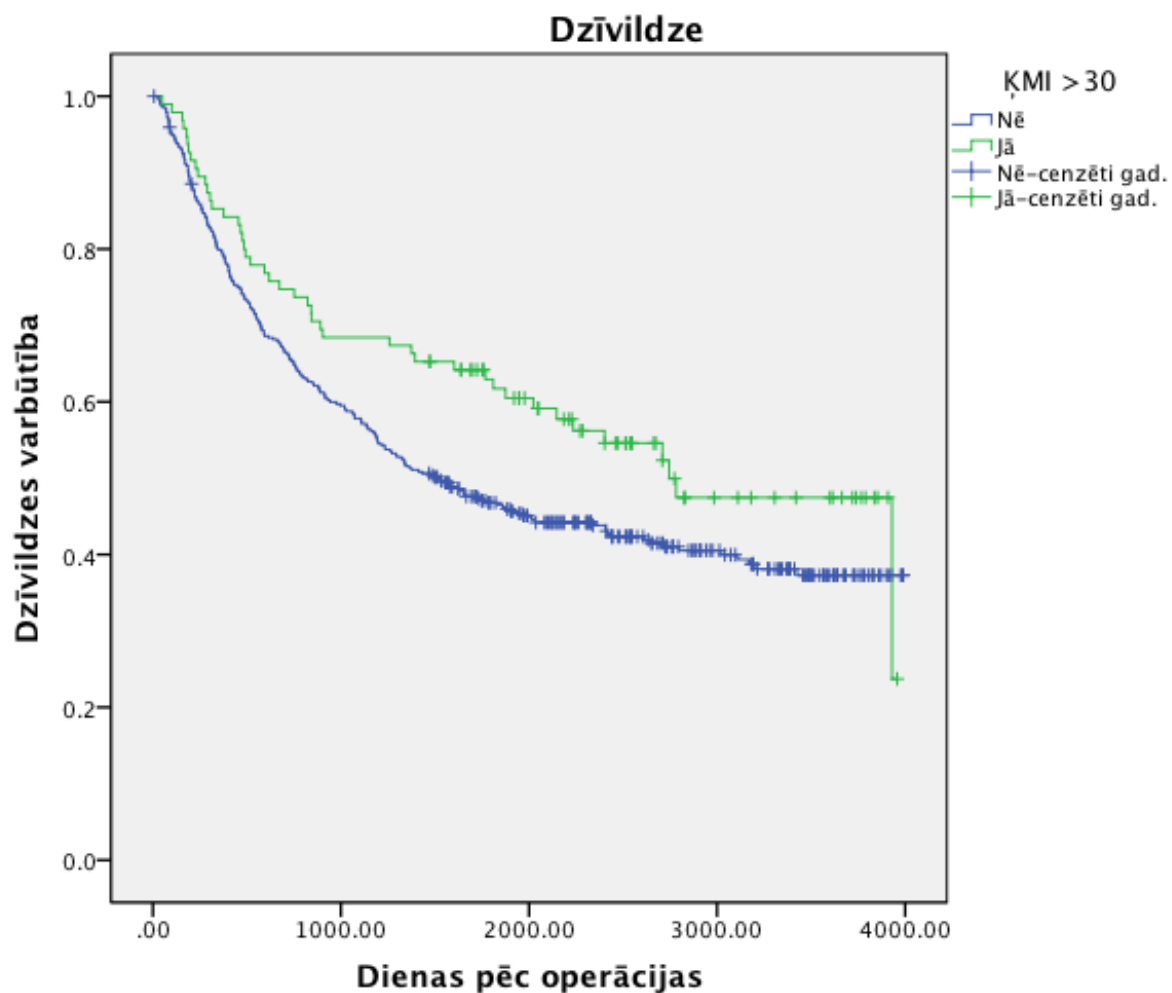
8. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi  $KMI$  grupām (log-rank metode:  $KMI < 25$  vs.  $KMI 25-30$  vs.  $KMI > 30$ ,  $p = 0,072$ )



9. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi KMI grupām (log-rank metode: pacientiem KMI ir < 25 vs. KMI nav<25,  $p = 0,071$ )



10. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi QMI grupām (log-rank metode: pacientiem QMI ir 25-30 vs. QMI nav 25-30,  $p = 0,902$ )



11. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi KMI grupām (log-rank metode: pacientiem KMI ir >30 vs. KMI <30,  $p = 0,039$ )

#### 4.4. Splenektomiju un perioperatīvo asins pārliešanu ietekme uz ķirurģisko ārstēšanu

Pēcoperācijas komplikācijas novēroja 94 (16,3%) pacientiem, no kuriem nomira 14 (2,4%). Vieglas komplikācijas novēroja 7 (1,2%), vidēji smagas 35 (6,1%), smagas komplikācijas ar nepieciešamību veikt invazīvas procedūras novēroja 8 (1,4%), smagas komplikācijas ar nepieciešamību veikt atkārtotu laparatomiju novēroja 28 (4,8%) un smagas komplikācijas ar orgānu mazspēju novēroja 2 (0,3%) pacientiem. Komplikācijas biežāk novēroja vīriešiem (21,6% vs. 10,1%,  $p < 0,0001$ ), vecumā  $\geq 65$  gadi (23,1% vs. 9%  $p < 0,0001$ ), ASA 3-4 (20,9% vs. 13%,  $p = 0,014$ ). Splenektomijas veiktas biežāk gadījumos, kad audzējs ieauga serozas slānī (11,1% vs. 4,7%  $p = 0,027$ ) un totālu gastrektomiju un proksimālu gastrektomiju gadījumos, salīdzinājumā ar subtotālu gastrektomiju un marginālu rezekciju (12,2% un 7,1% vs. 0,6% un 0%  $p < 0,0001$ ). Hemotransfūzijas bija nepieciešamas 48 pacientiem (8,5%). Vairumam pacientu - 36 (6,2%) pārlietas 1-2 eritrocītu masas (EM) vienības, 12 pacientu (2,1%) pārliets vairāk par divām EM vienībām.

Perioperatīvas hemotransfūzijas bija nepieciešamas biežāk vīriešiem (11,3% vs. 4,9%  $p = 0,005$ ), vecumā  $\geq 65$  (11,4% vs. 5%  $p = 0,006$ ), ASA 3-4 (12,9% vs. 5,8%  $p = 0,004$ ), pacientiem pēc totālas gastrektomijas (11,3% vs. 6,3%  $p = 0,034$ ).

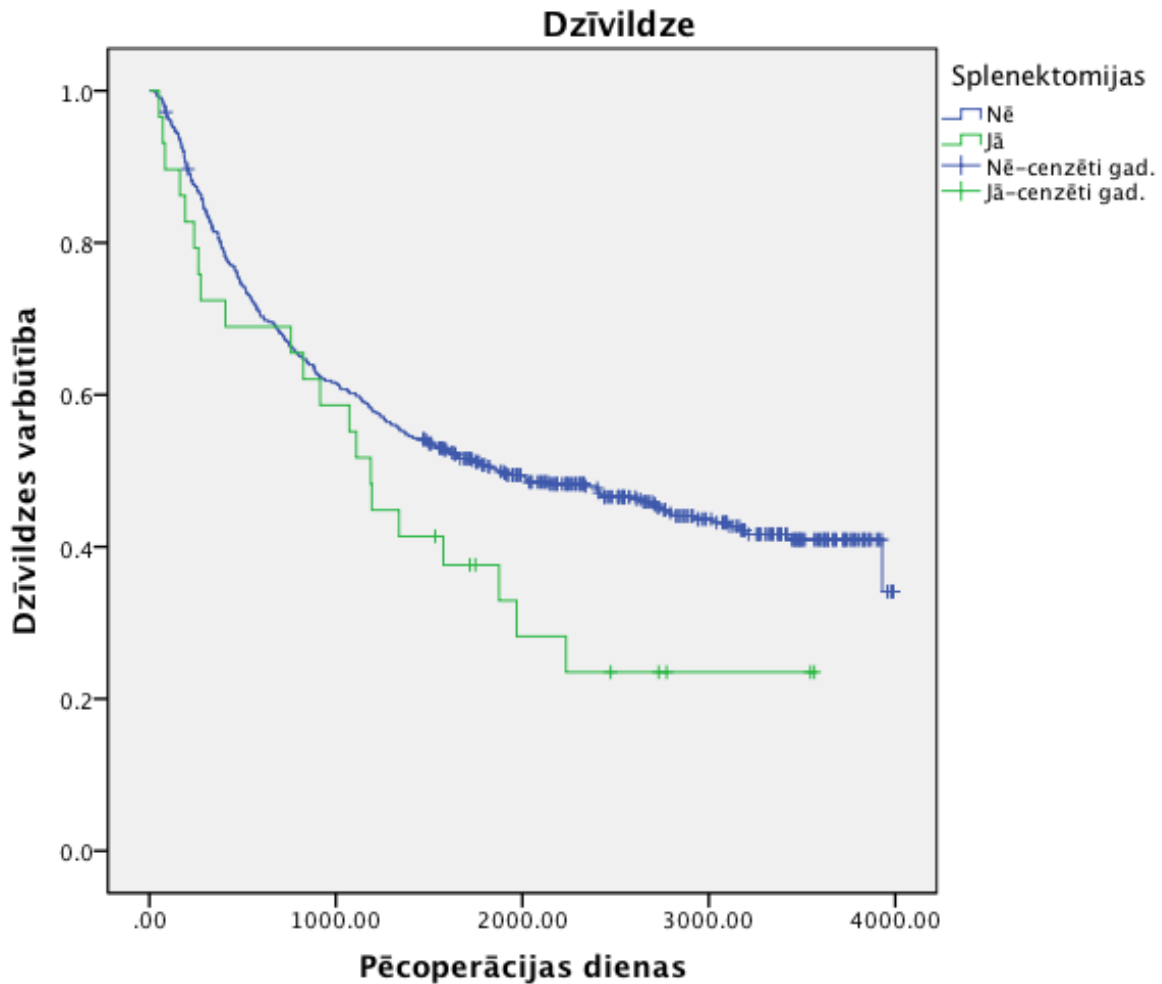
94 pacientiem, kuriem novēroja pēcoperāciju komplikācijas, biežāk tika veiktas splenektomijas un hemotransfūzijas (87,5% vs. 12,1%  $p < 0,0001$  un 93,8% vs. 9,2%  $p < 0,0001$ ). 14 no šiem pacientiem tika veikta SPL un POT, 13 SPL bez POT un 31 POT bez SPL. 5 gadu dzīvildze bija labāka pacientiem, kuriem netika veikta splenektomija (42,6% vs. 25%  $p = 0,005$ ) un hemotransfūzijas (43,3% vs. 22,9%  $p = 0,006$ ). Izslēdzot no analīzes pacientus, kuri nomira 30 dienu laikā pēc operācijas, dzīvildzes prognozes šai pacientu grupai nemainījās.

Daudzfaktoru dispersijas analīze parāda, ka nav statistiski ticamas splenektomiju ( $p = 0,093$ ) un splenektomiju ar perioperatīvo hemotransfūziju ( $p = 0,597$ ) ietekmes uz pacientu piecu gadu dzīvildzi. Savukārt pēcoperāciju komplikācijas un perioperatīvās asins pārliešanas statistiski ticami ietekmē pacientu piecu gadu dzīvildzi. Piecu gadu dzīvildze ir labāka, ja pacientam netika novērotas pēcoperāciju komplikācijas (44,3% vs. 32,5%  $p = 0,048$ ) un pacientiem, kuriem netika veiktas perioperatīvas asins pārliešanas (43,8% vs. 27,5%  $p = 0,045$ ).

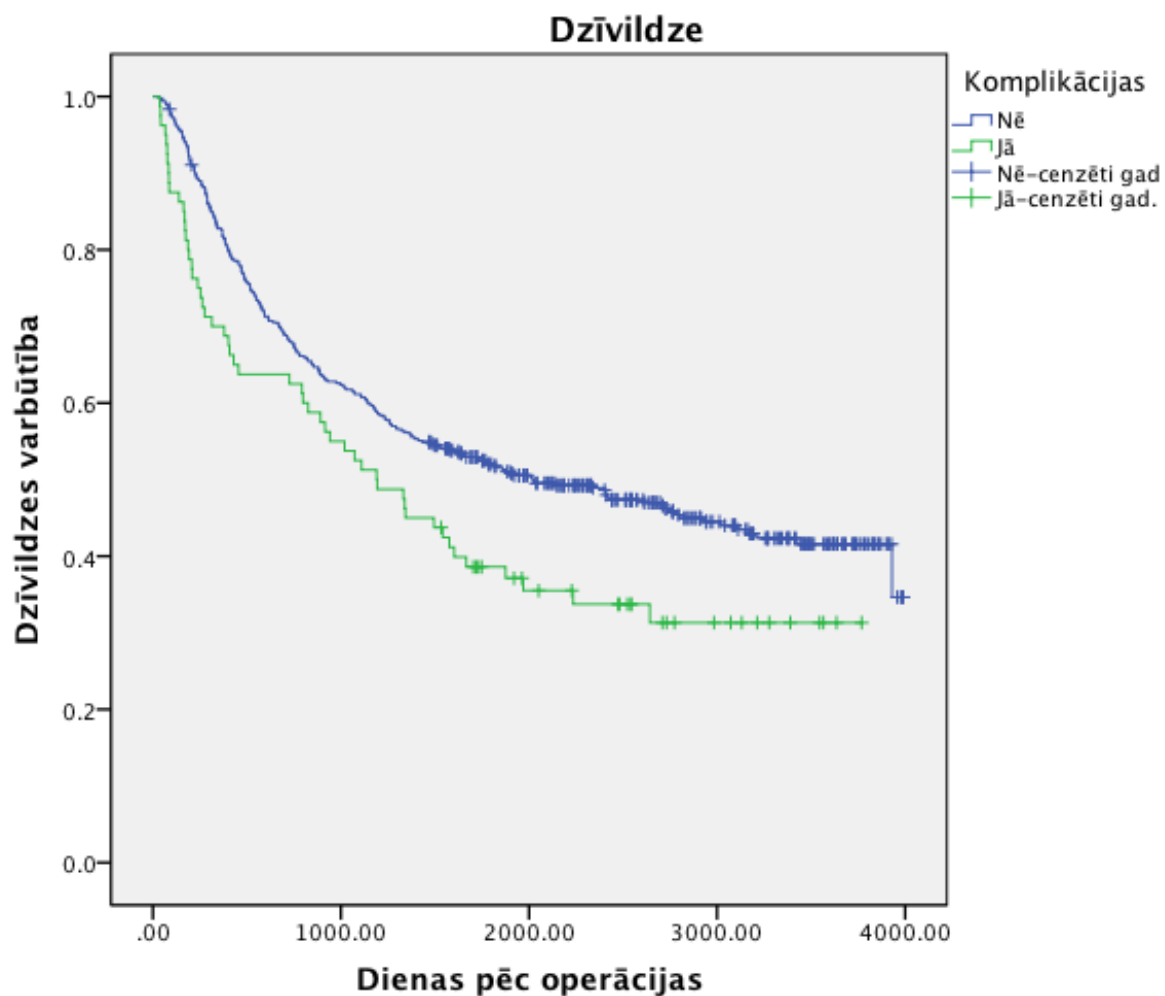
Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL grupām parāda, ka ir statistiski nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (log-rank metode: pacientiem SPL ir veiktas vs. SPL nav veiktas,  $p = 0,058$ ) (12. attēls). Analizējot ar Kaplan–Meier metodi pēcoperāciju komplikācijas, mēs konstatējām statistiski nozīmīgu dzīvildzes atšķirības starp šiem pacientiem (log-rank metode: pacientiem ir komplikācijas vs. nav komplikāciju,  $p = 0,012$ ) (13. attēls). Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi POT grupām arī parāda statistiski nozīmīgu dzīvildzes atšķirību pacientiem ar vai bez perioperatīvām asins pārliešanām (log-rank metode: pacientiem ir veikta POT vs. nav veikta



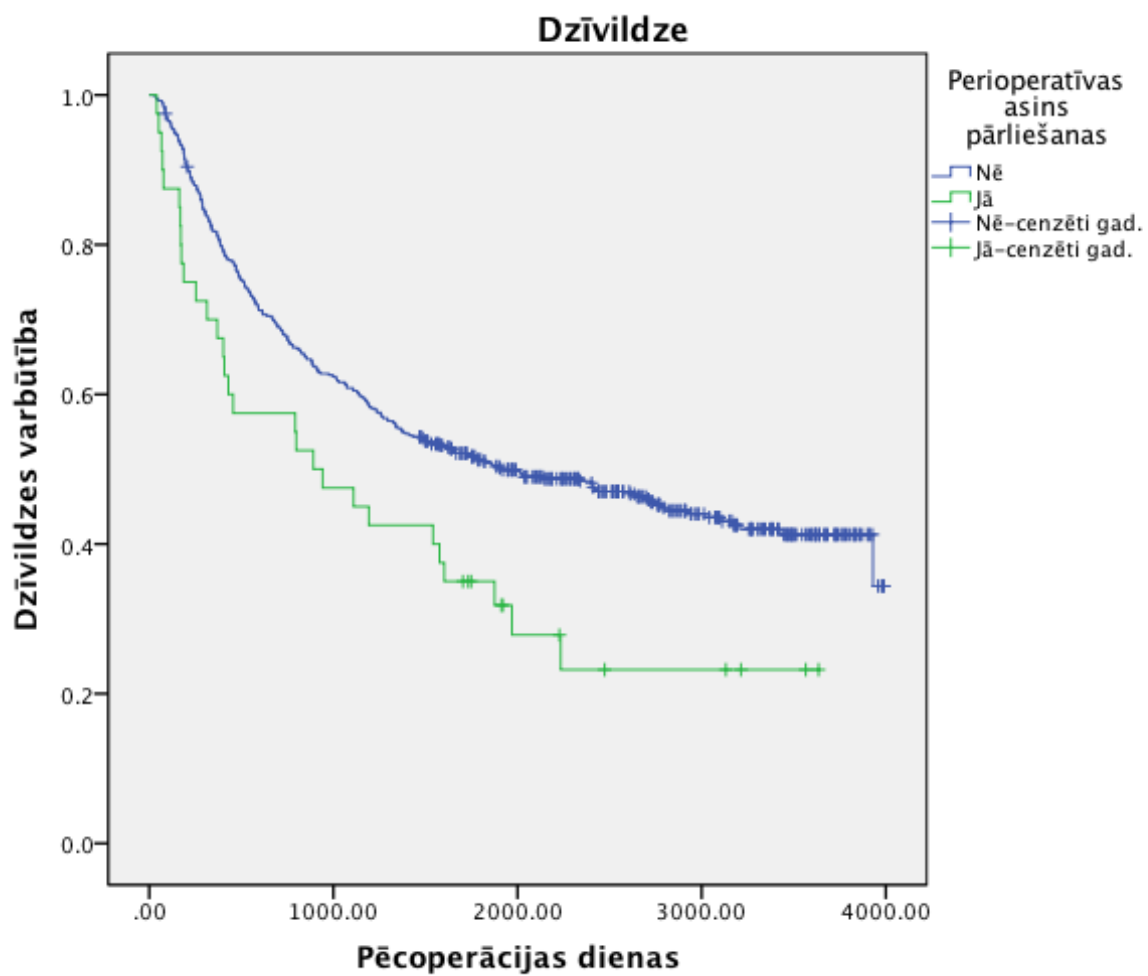
POT,  $p=0.005$ ) (14. attēls). Savukrt dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL un POT grupām parāda, ka nav statistiski ticamas dzīvildzes atšķirības šajās grupās (log-rank metode: pacientiem nav SPL nav POT vs. SPL ar POT vs. POT bez SPL vs. SPL ar POT,  $p=0.018$ ) (15. attēls).



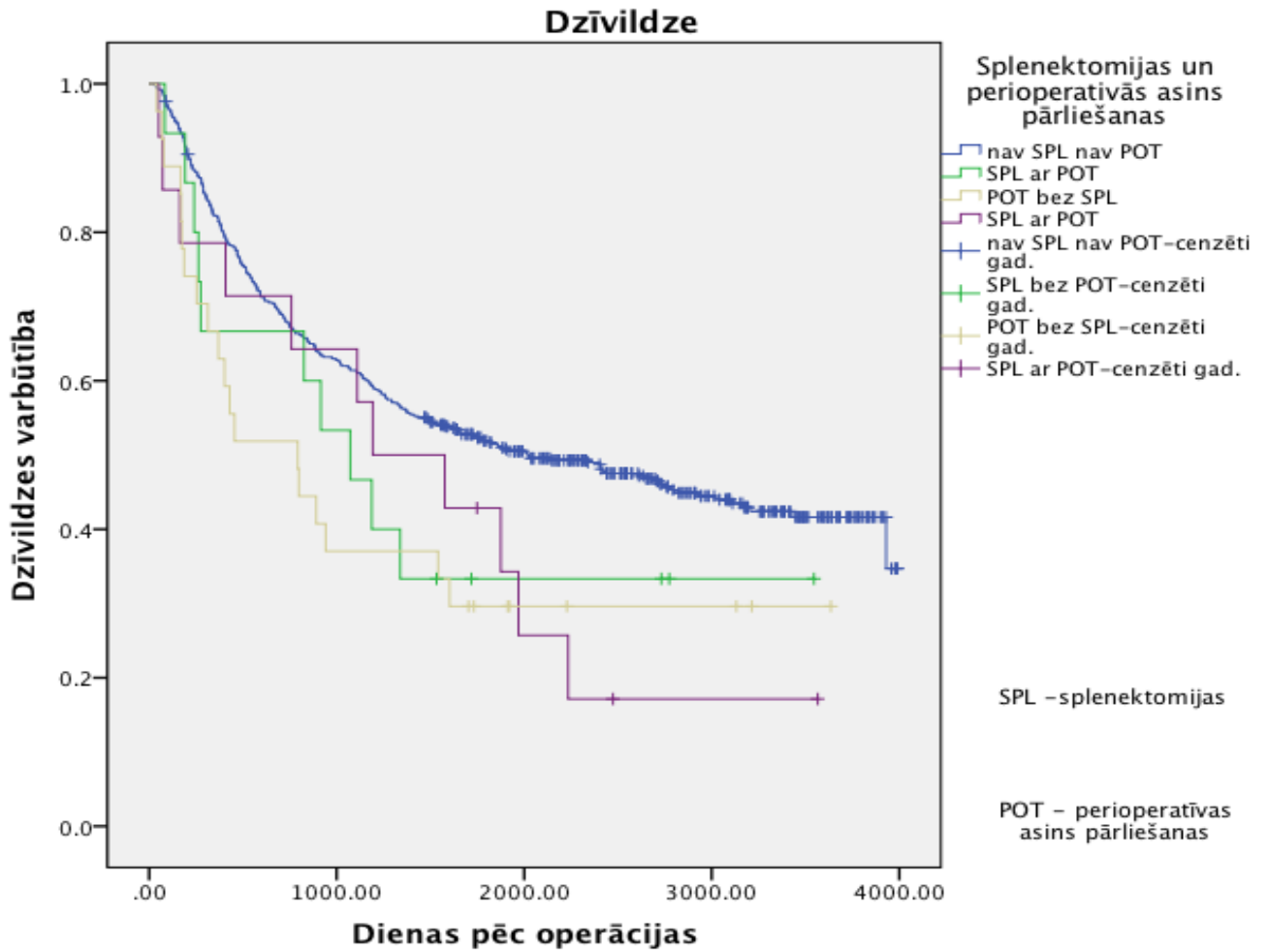
12. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL grupām (log-rank metode: pacientiem SPL ir veiktas vs. SPL nav veiktas,  $p=0.058$ )



13. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi pēcoperāciju komplikācijām (log-rank metode: pacientiem ir komplikācijas vs. nav komplikāciju,  $p=0.012$ )



14. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi POT grupām (log-rank metode: pacientiem ir veikta POT vs. nav veikta POT,  $p=0.005$ )



15. attēls. Dzīvildzes analīze ar Kaplan–Meier metodi SPL un POT grupām (log-rank metode: pacientiem nav SPL nav POT vs. SPL ar POT vs. POT bez SPL vs. SPL ar POT,  $p=0.018$ )

9. tabula. Rezultātu kopsavilkums.

Nr.	Rezultātu kopsavilkums	Lpp.
1.	<p><b><u>N attiecības ietekme uz kuņģa vēža kirurģiskās ārstēšanas rezultātiem</u></b></p> <p>526 pacientiem trīs un piecu gadu dzīvildzes mediāna bija attiecīgi 68,8% un 61,7%.</p> <p><i>N kategorija</i> (pēc TNM klasifikācijas):</p> <p>pN0 n=373, vidējā dzīvildze mēnešos 89,3 (84,8-93,8), 5 gadu dzīvildze 72,2%</p> <p>pN1 n=129, vidējā dzīvildze mēnešos 51,9 (43,8-60), 5 gadu dzīvildze 38,4%</p> <p>pN2 n=24 vidējā dzīvildze mēnešos 44,8 (26,2-63,4), 5 gadu dzīvildze 28,1%</p> <p><u>Analizējot Kaplan-Meier dzīvildzes līknes, pN1 un pN2 grupām tās pārklājās [95% CI; p = 0,508].</u></p> <p><i>N attiecība</i> (izmekleto metastātisko limfmezglu attiecība):</p> <p>pNR0 n=373, vidējā dzīvildze mēnešos 89,3 (84,8-93,8), 5 gadu dzīvildze 72,2%</p> <p>pNR1 n=28, vidējā dzīvildze mēnešos 71,8 (54,4-89,1), 5 gadu dzīvildze 54,7%</p> <p>pNR2 n=125, vidējā dzīvildze mēnešos 46,4 (38,4-54,4), 5 gadu dzīvildze 32,2%</p> <p><u>Analizējot Kaplan-Meier dzīvildzes līknes konstatēta ievērojama atšķirība starp pNR1 un pNR2 apakšgrupām [95% CI; p = 0.017].</u></p> <p>Ar regresijas modeli analizējot pacientus ar metastātiskiem limfmezgliem, tika konstatētas, ka pNR1 un pNR2 grupu bīstamības attiecība (angl. val. <i>hazard ratio</i>) ir 2,219 (1,190–4,139), atšķirība starp grupām ir statistiski nozīmīga (95% CI, p=0,012). AJCC/UICC pN klasifikācijas pN1 un pN2 grupu bīstamības attiecība (angļu val. <i>hazard ratio</i>) ir 1,430 (0.803–2.545), atšķirība starp grupām nav statistiski nozīmīga (95% CI, p=0,224).</p>	52-58

Nr.	Resultātu kopsavilkums	Lpp.
2.	<p data-bbox="392 152 1198 197"><b><u>Kermeņa masas indeksa ietekme uz kuņģa vēža kirurģisko ārstēšanu</u></b></p> <p data-bbox="392 264 1198 577">Starp 527 pacientiem, 95 pacientiem ķermeņa masas indekss (ĶMI) pārsniedza 30 (18%), 186 ĶMI bija diapazonā no 25-30 (35,3%) un 246 ĶMI &lt; 25 (46,7%). ĶMI &gt; 25 biežāk tika novērots sievietēm (30,7% vs.22,4%; P&lt;0,001) un pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem (ĶMI 25-30: 38,2% vs. 32% ĶMI&gt;30: 22,9% vs. 12,6%; P=0,001).</p> <p data-bbox="392 651 1198 909">Komplikācijas novēroja 14,8% pacientu, pacientiem ar ĶMI&lt;25 - 17,9% (p=0,062), pacientiem ar ĶMI 25-30 - 12,9% (p=0,365) un pacientiem ar ĶMI &gt;30 - 10,5% (p=0,195), <u>sakarība starp ĶMI un komplikācijām nebija statistiski ticama (p=0,152).</u></p> <p data-bbox="392 983 1198 1509"><u>Kaplan-Meier līknes parāda, ka ir statistiski nozīmīgas dzīvildzes atšķirības dažādās ĶMI grupās.</u> Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI &lt; 25 un ĶMI nav &lt; 25 daļēji pārklājas, tas nozīmē, ka nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,072). Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI 25-30 un ĶMI nav 25-30 pārklājas, tas nozīmē, ka nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,902). <u>Dzīvildzes līknes pacientiem ar ĶMI &gt;30 un ĶMI nav &gt;30 nepārklājas, tas nozīmē, ka ir nozīmīgas dzīvildzes atšķirības starp šīm grupām (p=0,039).</u></p>	59-63

Nr.	Resultātu kopsavilkums	Lpp.
3.	<p data-bbox="392 152 1198 248"><b><u>Splenektomiju un perioperatīvo asins pārliešanu ietekme uz ķirurģisko ārstēšanu</u></b></p> <p data-bbox="392 320 1198 577">Pēcoperācijas komplikācijas novēroja 94 (16,3%) pacientiem, no kuriem nomira 14 (2,4%). 94 pacientiem, kuriem novēroja pēcoperāciju komplikācijas, biežāk tika veiktas splenektomijas un asins pārliešanas (87,5% vs. 12,1% <math>p &lt; 0,0001</math> un 93,8% vs. 9,2% <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p data-bbox="392 649 1198 907">14 no šiem pacientiem tika veikta SPL un POT, 13 SPL bez POT un 31 POT bez SPL. <u>5 gadu dzīvildze bija labāka pacientiem, kuriem netika veikta splenektomija (42,6% vs. 25% <math>p = 0,005</math>) un asins pārliešanas (43,3% vs. 22,9% <math>p = 0,006</math>).</u></p> <p data-bbox="392 978 1198 1124"><i><b>Izslēdzot no analīzes pacientus, kuri nomira 30 dienu laikā pēc operācijas, dzīvildzes prognozes šai pacientu grupai nemainījās.</b></i></p> <p data-bbox="392 1196 1198 1402"><u>Daudzfaktoru dispersijas analīze parāda, ka nav statistiski ticamas splenektomiju (<math>p = 0,093</math>) un splenektomiju ar perioperatīvām asins pārliešanām (<math>p = 0,597</math>) ietekmes uz pacientu piecu gadu dzīvildzi.</u></p> <p data-bbox="392 1473 1198 1787">Savukārt <u>pēcoperāciju komplikācijas un perioperatīvās hemotransfūzijas statistiski ticami ietekmē pacientu piecu gadu dzīvildzi.</u> Piecu gadu dzīvildze ir labāka, ja pacientam netika novērotas pēcoperācijas komplikācijas (44,3% vs. 32,5% <math>p = 0,048</math>) un pacientiem, kuriem netika veiktas perioperatīvās asins pārliešanas (43,8% vs. 27,5% <math>p = 0,045</math>).</p>	64-68

## 5. Diskusija

Pašreiz nav vienotas postoperatīvas kuņģa vēža sistēmiskas ķīmijterapijas shēmas, kas nodrošinātu labus ārstēšanas rezultātus. Pētījumos Intergroup 0116 (Macdonald, Smalley et al. 2001) un MAGIC (*Chua and Cunningham 2007*) viens no secinājumiem ir tas, ka staru-ķīmijterapijas rezultātus būtiski ietekmē ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāte.

Mūsdienās tiek pielietoti triju stratēģiju veidi, kas nedaudz uzlabo radikāli operēto kuņģa vēža pacientu dzīvildzi. ASV pēc operācijas parasti nozīmē 5-FU ar leikovorīnu un staru terapiju (*Macdonald, Smalley, u.c. 2001*). Perioperatīva ķīmijterapija ar epirubicīnu, cisplatīnu un 5-FU (ECF) kļūst par standarta shēmu operabliem kuņģa vēža pacientiem vairākās valstīs (*Cunningham, Allum, u.c. 2006*). Japānā adjuvanti lieto ķīmijterapiju S-1 (*Sakuramoto, Sasako, u.c. 2007*).

Pēcoperācijas staru un ķīmijterapija būtu apsverama IB stadijas pacientiem pēc gastrektomijām ar D1 limfadenektomijām. Lokālo recidīvu skaits ir augstāks pacientiem pēc gastrektomijas ar D1 limfadenektomiju, kuri nesaņēma pēcoperācijas ķīmijterapiju 8% vs.2%;  $P < 0,001$ . Pacientiem pēc gastrektomijas ar D2 limfadenektomiju staru un ķīmijterapija dzīvildzi neuzlabo. Staru un ķīmijterapija tiek rekomendēta pacientiem pēc R1 gastrektomijas, jo tā uzlabo dzīvildzi (Dikken, Jansen et al. 2010). Neskatoties uz to, ka staru ķīmijterapija samazina lokāla recidīva risku, tā neietekmē slimības sistēmisku izplatību (peritoneālu dissemināciju) (Jansen, Boot et al. 2007).

### 5.1. Ķirurģiskā ārstēšana un tās kvalitāte

Kuņģa vēža ārstēšanas kvalitātes kritēriji dažādu autoru publikācijās ir nedaudz atšķirīgi. Faktori, kuru nozīmīgums ir nenoliedzams, ir kuņģa vēža šūnu depozīti rezekcijas līnijās un izdalīto limfmezglu skaits - ja tas ir mazāks par 15. Tie tieši ietekmē kuņģa vēža pacientu dzīvildzi (*Siewert, Bottcher, u.c. 1998; Coburn, Swallow, u.c. 2006*). Ķirurģu pieredze, iespējams, ir faktors, kas ietekmē kuņģa vēža ārstēšanas kvalitāti, bet neietekmē dzīvildzi (Helyer, O'Brien et al. 2007). Operācijas apjoms totāla un subtotāla gastrektomija, lai arī neietekmē pacienta dzīvildzi kopumā, ietekmē pacienta dzīves kvalitāti un pēcoperāciju komplikāciju biežumu (*Peeters and van de Velde 2004*).

Atsevišķos pētījumos pēcoperāciju morbiditāte pacientiem ir ievērojami augstāka drīzāk pēc totālas, nekā pēc subtotālas gastrektomijas. Līdz ar to distāla kuņģa vēža lokalizācijas gadījumos, tiek ieteikts veikt kuņģi saglabājošu operāciju.



Proksimāla kuņģa vēža gadījumos ir iespējams veikt proksimālas rezekcijas, kuras ievērojami palielina nepieciešamību veikt splenektomijas un pasliktina pacientu dzīves kvalitāti (žults refluksa dēļ barības vadā).

Splenektomijas ir arī faktors, kas vienlaikus ietekmē gan pēcoperācijas komplikācijas, gan pēcoperācijas mirstību (Viste, Svanes et al. 1994). D3 limfadenektomijas, palielina nepieciešamību veikt splenektomijas un pankreatektomijas (Verlato, Roviello et al. 2009; Songun, Putter et al. 2010). Specializētos centros ar lielu pacientu plūsmu rekomendē veikt liesu saglabājošas D2 limfadenektomijas, jo ilgtermiņā salīdzinājumā ar D1 limfadenektomiju, pacientiem pēc D2 limfadenektomijas dzīvildzes rādītāji ir labāki 29% vs.21%, mirstība no kuņģa vēža ir retāka 37% vs.48% (Songun, Putter et al. 2010). Splenektomijas uzskatāmas par kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas kvalitātes kritērijiem gadījumos, kad pacientiem tiek veikta gastrektomija un D0 ar D1 limfadenektomiju.

Intraoperatīva asiņošana un ar to saistīta asins pārliešana atsevišķos pētījumos specializētajos centros tiek minēta, kā samērā reta komplikācija (Verlato, Roviello et al. 2009).

Lokāla recidīva biežums ir augstāks pacientiem pēc gastrektomijas ar D1 limfadenektomiju, kuri nesaņēma adjuvanto ķīmijterapiju 8% vs. 2%;  $P < 0,001$ . Pacientiem pēc gastrektomijas ar D2 limfadenektomiju staru un ķīmijterapija dzīvildzi neuzlabo. Pēcoperācijas staru un ķīmijterapija būtu apsverama pat IB stadijas pacientiem pēc gastrektomijas ar D1 limfadenektomiju. Staru un ķīmijterapija tiek rekomendēta pacientiem pēc R1 gastrektomijas, jo tā uzlabo dzīvildzi (Dikken, Jansen et al. 2010). Neskatoties uz to, ka staru-ķīmijterapija samazina lokāla recidīva risku, tā neietekmē slimības sistēmisku izplatību (Jansen, Boot et al. 2007).

LOC pēcoperāciju komplikāciju skaits un mirstība ir līdzīgi kā specializētos Rietumeiropas un ASV centros. Neskatoties uz relatīvi nelielu pacientu skaitu, procentuāli pacientu skaits ar pozitīvām rezekcijas līnijām (R1) nedaudz pārsniedz 5%, līdzīgi, kā tas ir vadošās pasaules klīnikās (Songun, Bonenkamp et al. 1996; Fujimoto, Takahashi et al. 1997; Sano and Mudan 1999). Atšķirībā no Āzijas Eiropas un ASV ekspertīzes centriem, LOC pN1 un pN2-3 stadijas pacientiem ar metastātisku kuņģa vēžu slimību nav nozīmīgas dzīvildzes atšķirības.

Ņemot vērā audzēja ieaugšanas dziļumu kuņģa sienā, serozas invāzija tika konstatēta 62,5%. Ieaugšana blakus esošajos orgānos tika konstatēta 18% gadījumu, kas ir izskaidrojams ar operējoša ķirurga pT stadijas pārvērtēšanu, ko pierāda arī izteikti labi 5-gadu dzīvildzes rādītāji (27%) šai pacientu grupai (Nanthakumaran, Fernandes et al. 2005; Kunisaki, Akiyama et al. 2006).

Neliels R1 rezekciju skaits un 5 gadu dzīvildze, kas ir tuvu 50%, liecina par labu ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti LOC. Arī zems pēcoperācijas komplikāciju skaits un mirstības rādītāji pozitīvi ietekmē dzīvildzi.

## 5.2. N attiecība

N attiecības analīze pie nepietiekama analizēto limfmezglu skaita pēc radikālas (R0) kuņģa vēža ķirurģiskas ārstēšanas norāda uz to, ka:

- metastātisko limfmezglu skaits korelē ar izmeklēto limfmezglu skaitu;
- nav prognostiskas atšķirības pN+ pacientu grupā, izmantojot TNM klasifikāciju;
- labāka prognostiska stratifikācija iegūta, izmantojot N attiecību;
- šī stratifikācija nosakāma tikai nelielai zema riska pacientu grupai (pNR1 gadījumos ar 1 līdz 3 pozitīviem limfmezgļiem), un tas ievērojami ierobežo klīnisko lietderību.

Pašreizējā TNM klasifikācija paredz, ka precīzas diagnozes uzstādīšanai ir nepieciešams izmeklēt adekvātu limfmezglu skaitu. Lai pN stadija būtu precīza, būtu jāizmeklē minimums piecpadsmit limfmezgli. Vienlaikus, saskaņā ar TNM klasifikāciju, ja izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par piecpadsmit un starp tiem nav metastātisko limfmezglu, tad ir pN0 stadija. Rietumu klīnikās, kur netiek veiktas paplašinātās limfadenektomijas, izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par AJCC/UICC minimālajām prasībām (*Bunt, Hogendoorn, u.c. 1995; Mullaney, Wadley, u.c. 2002*).

Pēdējo desmit gadu laikā N attiecības nozīme tika minēta daudzos pētījumos (*Kodera, Yamamura, u.c. 1998; Siewert, Bottcher, u.c. 1998; Bando, Yonemura, u.c. 2002; Inoue, Nakane, u.c. 2002; Marchet, Mocellin, u.c. 2007*). N attiecības izmantošanas priekšrocības ir saistītas ar to, ka tā ir neatkarīgs prognostisks faktors un tās izmantošana mazina stadiju migrācijas jeb *Will Rogers* fenomenu (*Siewert, Bottcher, u.c. 1998; Bando, Yonemura, u.c. 2002; Nitti, Marchet, u.c. 2003*).

Nenoliedzami, vairums šo pētījumu tika veikts specializētos centros, kur veic paplašinātās limfadenektomijas. Itālijas kuņģa vēža izpētes grupa (*The Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC)*) publicēja multicentrisku pētījumu (*Marchet, Mocellin, u.c. 2007*), kurā no 1853 pacientiem 432 pacientiem izmeklēts mazāk par 15 limfmezgļiem. Šajā pētījumā tika atzīmēts, ka N attiecība ir faktors, kas, atkarībā no slimības prognozes, palīdz iedalīt pacientus vairākās apakšgrupās. Tajos gadījumos, kad netika veikta D2 limfadenektomija, vidējais izdalīto limfmezglu skaits bija 11. Savukārt 12 % pacientu bija no pNR1 (1-9 %) pacientu grupas un 43 % pacientu bija no pNR2 (1-25 %) pacientu grupas.

Mūsu pētījumā pNR1 (1-25 %) pacientu grupai pieder tikai 18 % pacientu ar metastāzēm limfmezgļos. Metastātisko limfmezglu skaits pieaug, palielinoties izmeklēto limfmezglu skaitam ( $P < 0,001$ ). Tādējādi vidējais izmeklēto limfmezglu skaits ietekmē gan TNM klasifikācijas pN stadiju, gan arī metastātisko / izmeklēto limfmezglu attiecību. Vidējais izmeklēto limfmezglu skaits bija lielāks pN2 pacientu grupai salīdzinājumā ar pN1 grupas pacientiem ( $P < 0,001$ ) un mazāks

pNR2 pacientu grupai salīdzinājumā ar pNR1 grupas pacientiem ( $P=0,001$ ). Gadījumos ar nelielu izmeklēto limfmezglu skaitu ir salīdzinoši neliela iespēja, ka pacients ir no pNR1 pacientu grupas; pNR1 grupā ir tikai 28 pacienti.

Izvērtējot pacientu slimības prognozi atkarībā no pN stadijas, varam konstatēt, ka dzīvildze neatšķiras pN1 un pN2 grupu pacientiem. Šajās grupās var novērot datu pārklāšanos. Savukārt dzīvildze (viena mainīgā analīze;  $P=0,017$ ) un nāves risks (daudzu mainīgo analīze;  $P=0,012$ ) būtiski atšķiras starp pNR1 un pNR2 pacientu grupām.

Vienlaicīga TNM klasifikācijas un N attiecības izmantošana dod iespēju labāk izvērtēt risku pacientiem ar metastāzēm limfmezglos. 28 gadījumos (18 %) pacientiem bija no 1 līdz 3 metastātiskiem limfmezgliem un viņi piederēja pie zema riska grupas pNR1, kamēr absolūtais pacientu vairākums (125 gadījumi) bija no relatīvi augsta riska grupas pNR2. Mūsu pētījumā pNR2 grupa ir neproporcionāli liela, kas izskaidrojams ar salīdzinoši nelielu izmeklēto limfmezglu skaitu. Visi pacienti ar metastātisko limfmezglu skaitu no 3 līdz 10 ir pNR2 grupā. Šajā populācijā 82% no visiem pacientiem ir ar metastātiskiem limfmezgliem. Līdz ar to adekvāti izmeklēto limfmezglus skaits (vairāk par 15), dod iespēju gan precīzi noteikt pN+ stadiju, gan samazina viltus pN0 gadījumu skaitu. Gadījumos, kad izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par 15, N attiecības izmantošanai, iespējams, nav lielas klīniskas nozīmes.

Mūsu pētījumā vidējais izmeklēto limfmezglu skaits ir 5,6 limfmezgli, tika konstatētas arī citas nepilnības, tāpēc sadarbībā ar patologiemi izveidots vienots patoloģiskās izmeklēšanas protokols (sk. Pielikumā 1).

### **5.3. Ķermeņa masas indeksa ietekme uz ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem**

Liekais svars ir neatkarīgs riska faktors vēža attīstībā. Endogēna brīvo radikāļu pārprodukcija un oksidatīvs stress, enzīmu produkcijas, audu homeostāzes un hormonu homeostāzes traucējumi varētu izskaidrot kancerogēneses mehānismus. Sakarība starp lieko svaru un kuņģa vēža lokalizāciju ir atrasta vairākos pētījumos (Kubo and Corley 2006; Yang, Zhou, u.c. 2009). Analizējot dažādas demogrāfiskās grupas, tika konstatēts, ka liekais svars paaugstina kuņģa vēža risku Eiropas un ASV iedzīvotāju populācijā un nav nozīmīgs riska faktors Āzijas iedzīvotājiem (Yang, Zhou, u.c. 2009).

Liekajam svaram ir arī nozīmīga ietekme uz pacienta ārstēšanu, jo šiem pacientiem ķirurģiskā ārstēšana ir tehniski sarežģītāka. Šajā populācijā ir paaugstināts sirds-asinsvadu slimību biežums un, līdz ar to arī atbilstošu komplikāciju risks, glikozes tolerances traucējumi un cukura diabēts palielina pēcoperāciju infekcijas risku.

Japānas autoru pētījuma rezultāti ir pārsteidzoši, jo izrādījās, ka pacientiem ar paaugstināti  $\text{KMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  5 gadu dzīvildzes rādītāji ir labāki, nekā pacientiem ar  $\text{KMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ . Pētījuma tika

iekļauti dati par 7925 kuņģa vēža pacientiem. Daudzfaktoru dispersijas analīze uzrādīja, ka paaugstināts risks nomirt ir kuņģa vēža pacientiem ar zemāku ŪMI.

Atsevišķos Rietumeiropas pētījumos, tika izvērtēta liekā svara ietekme uz pēcoperāciju komplikāciju risku. Pētījuma autori secinājuši, ka liekais svars nav nozīmīgs pēcoperāciju komplikāciju riska faktors. ŪMI ietekme uz pacientu dzīvildzi, iespējams, ir saistīta ar grūtībām veikt paplašināto limfadenektomiju, biežākām pēcoperāciju komplikācijām un audzējā invāzijas dziļumu atšķirību pacientiem ar paaugstinātu un samazinātu ŪMI. Pacientiem ar paaugstinātu ŪMI kuņģa vēzis salīdzinoši retāk ieaug kuņģa subserozā, blakus esošajos orgānos, arī metastātisks process tiek novērots retāk. Iepriekšminētais fenomens, iespējams, izskaidro salīdzinoši labākus prognostiskos rādītājus. Pacientiem ar paaugstinātu ŪMI pēcoperācijas komplikācijas ir visbiežāk pētītais faktors, kurš ietekmē pacientu dzīvildzi. Paaugstinoties ŪMI, pieaug operācijas laiks, strutaino komplikāciju un aizkuņģa dziedzera fistulu veidošanās risks.

Promocijas darba pētījumā paaugstināts ŪMI neietekmē pēcoperāciju komplikāciju biežumu, pēcoperācijas mirstību un komplikāciju smagumu. Pacientiem ar ŪMI < 25 dzīvildze ir mazāka nekā pārējās ŪMI grupās, tomēr šī atšķirība ir nav statistiski nozīmīga,  $p=0,071$ .

#### **5.4. Splenektomiju un asins pārlišanu ietekme uz ķirurģiskās ārstēšanas rezultātiem**

Asins pārlišana var izraisīt imunoloģiskas izmaiņas, kuras var būt bīstamas vēža pacientiem. Perioperatīvu hemotransfūziju ietekme uz kuņģa vēža pacientu dzīvildzi ir pētīta prospektīvos un retrospektīvos pētījumos. Pētījumos iegūtie rezultāti dažādiem autoriem ir atšķirīgi un savstarpēji pretrunīgi (Kampschoer, Maruyama et al. 1989; Sugezawa, Kaibara et al. 1989; Fong, Karpeh et al. 1994; Ojima, Iwahashi et al. 2009). Pretrunīgo rezultātu pamatā, iespējams, ir atšķirīgs nepilnvērtīgs pētījumu dizains, pacientu atlases kritēriji un neliels pētījumā iekļauto pacientu skaits.

Saskaņā ar vairāku pētījumu rezultātiem, hemotransfūzijas nelabvēlīgi ietekmē kuņģa vēža pacientu dzīvildzi (Kampschoer, Maruyama et al. 1989; Fong, Karpeh et al. 1994; Ojima, Iwahashi et al. 2009), kamēr citos pētījumos perioperatīvās hemotransfūzijas neietekmē pacientu dzīvildzes prognozi (Moriguchi, Maehara et al. 1990; Sanchez-Bueno, Garcia-Marcilla et al. 1997). Pēc hemotransfūzijām samazinās T līdzētājšūnu un nomācējšūnu skaits, samazinās galētājšūnu un antigēnprezentētājšūnu aktivitāte, ir nomākta limfopoēze. Viss iepriekšminētais norāda uz relatīvu imūnās sistēmas nomākumu, kura mehānisms līdz šim nav pietiekami skaidri izpētīts. Dažādi autori piedāvā vairākas hipotēzes, kuras varētu izskaidrot šo imunoloģisko fenomenu. Vieni pētnieki uzskata, ka pēc hemotransfūzijām novēro retikuloendoteliālās sistēmas pārslodzi, kamēr citi imūnās sistēmas nomākumu saista ar interleikīna-2 un prostaglandīnu aktivitātes izmaiņām, kā arī jaunu aktīvu imūnās sistēmas nomākšanas faktoru rašanos. Atsevišķi izdala faktorus, kuri aktīvi nomāc imūno sistēmu pēc hemotransfūzijām: idiopātiskās antivielas un T nomācējšūnas (*Brunson and*

Alexander 1990). Splenektomijas, samazina gan antigēna prezentējošo šūnu, gan T nomācējšūnu aktivitāti (Sy, Miller et al. 1977). Totāla gastrektomija, gastrektomija vienlaikus ar splenektomiju, paplašinātās limfadenektomijas un adjuvantā ķīmijterapija ir biežākie ar ārstēšanu saistītie asins pārliešanas iemesli kuņģa vēža slimniekiem. Saskaņā ar atsevišķu autoru publikācijām, zemāka dzīvildze ir kuņģa vēža pacientiem pēc asins pārliešanām, tā ir atkarīga no pārlieto asiņu daudzuma un ir neatkarīgs prognostisks faktors (Hyung, Noh et al. 2002). Tika novērots, ka pēc asins pārliešanām ir augstāks lokāls kuņģa vēža recidīva risks. Pacientu kaulu smadzenēs ir lielāks vēža šūnu skaits pēc asins pārliešanām, nekā gadījumos, kad tās netika veiktas (Heiss, Allgayer et al. 1997). Līdz ar to, izplatītas slimības gadījumā, imūnās sistēmas nomākšana pēc asins pārliešanām paaugstina attālo metastāžu perēkļu veidošanās risku.

Splenektomijas gadījumā ir iespējams pilnvērtīgi veikt paplašinātās limfadenektomijas. Tomēr splenektomijas, kuras ir veiktas ar mērķi paplašināt limfadenektomijas apjomu, neuzlabo pacientu dzīvildzi (Csendes, Burdiles et al. 2002). Atsevišķos pētījumos ir novērots, ka kuņģa vēža pacientu dzīvildze pēc gastrektomijām ar splenektomijām, pieaugot pēcoperāciju komplikāciju skaitam, samazinās (Bonenkamp, Hermans et al. 1999; Cuschieri, Weeden et al. 1999; Martin, Jaques et al. 2002).

Gastrektomiju gadījumos splenektomijas un asins pārliešanas pašas par sevi negatīvi ietekmē kuņģa vēža pacientu dzīvildzi. Iesaistīto imunoloģisko mehānismu kumulatīvais efekts, iespējams, labvēlīgi ietekmē dzīvildzi. Mūsu pētījuma hipotēze, kurā splenektomija novērš asins pārliešanu negatīvo ietekmi ir guvis netiešus apstiprinājumus *in vivo* pētījumos ar dzīvniekiem transplantoloģijas medicīnā, kuros splenektomija novērš asins pārliešanu negatīvo efektu. Laboratorijas dzīvniekiem pēc asins pārliešanām un splenektomijām transplantāta atgrūšana notiek biežāk nekā gadījumos, kad asins pārliešana tika veikta izolēti (Yamaguchi, Goto et al. 1996).

Pirmajā retrospektīvajā pētījuma ar kuņģa vēža pacientiem, kurā tika analizēti šie fenomeni, novērots īsāks slimības brīvais periods pēc gastrektomijas ar asins pārliešanu un splenektomiju, nekā pēc gastrektomijas un asins pārliešanas vienas pašas. Pētījuma autori secināja, ka hemotransfūzijām ir negatīvs prognostisks faktors un, iespējams, splenektomija to novērš (Weitz, D'Angelica et al. 2003). Tas nozīmē, ka pacientiem, veicot gastrektomiju vienlaikus ar asins pārliešanu, profilaktiski būtu jāveic splenektomija. Citu autoru grupas pētījuma rezultāti, savukārt, norāda, ka pēc gastrektomijām ar hemotransfūzijām un splenektomijām pieaug recidīvu risks. Šie paši autori uzskata, ka splenektomijas nenovērš asins pārliešanu negatīvo efektu, tieši pretēji - to veikšana paaugstina lokāla recidīva risku (Shen, Cheong et al. 2006). Splenektomijas ar mērķi veikt paplašinātu limfadenektomiju negatīvi ietekmē pacientu dzīvildzi (Bellantone, Sitges-Serra et al. 1998).

Mūsu pētījuma rezultāti neuzrāda statistiski nozīmīgu dzīvildzes atšķirības starp pacientiem pēc gastrektomijām ar perioperatīvām asins pārliešanām un pacientiem pēc gastrektomijām ar

perioperatīvām asins pārliešanām un splenektomijām. Līdz ar to profilaktiska splenektomija netiek rekomendēta pacientiem pēc gastrektomijas un perioperatīvas asins pārliešanas.

Retrospektīvā pētījumā nav iespējams izanalizēt imunoloģiskos procesus, kas ir pamatā šiem fenomeniem. Tas arī nebija šī pētījuma mērķis. Ir nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi šajā jomā, kas ļautu labāk izprast šo fenomenu imunoloģiskos mehānismus.

Vairākos pēdējo gadu pētījumos tika iegūti dati par to, ka kuņģa vēža pacientiem perioperatīvai asins transfūzijai ir neliela negatīva ietekme uz pacienta dzīvildzi, un splenektomija mazina šo negatīvo ietekmi ar nelielu pozitīvu ietekmi uz kopējo dzīvildzi. Mūsu pētījumā tas neapstiprinājās.

## 6. Secinājumi

1. RAKUS Patoloģijas centrā vidējais izmeklēto limfmezglu skaits kuņģa vēža pacientu histopatoloģiskajā materiālā laikā no 2000. līdz 2005. gadam bija 5,6 limfmezgli. Tas ir nepietiekami, lai uzstādītu precīzu TNM stadiju saskaņā ar AJCC klasifikāciju.
2. Gadījumos, kad izmeklēto limfmezglu skaits ir mazāks par 15, N attiecības izmantošanai nav lielas klīniskas nozīmes. Šajā gadījumā ar tās palīdzību nevar noteikt pacienta dzīvildzes prognozes un līdz ar to tā nav izmantojama, lai raksturotu ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti.
3.  $\text{KMI} > 25$  biežāk tika novērots sievietēm vecumā  $\geq 65$  gadi; šajā pacientu grupā totālas gastrektomijas veiktas relatīvi retāk. Neskatoties uz mazāk agresīvu ārstēšanu, šīs grupas pacientiem dzīvildzes rādītāji ir labāki, nekā pacientiem ar  $\text{KMI} < 25$ .
4.  $\text{KMI}$  neietekmē komplikāciju biežumu un smagumu, kā arī pēcooperācijas mirstību. Īstermiņā dzīvildze pacientiem dažādās  $\text{KMI}$  grupās neatšķirās un acīmredzot nav saistīta ar ārstēšanas kvalitāti.  $\text{KMI}$  neietekmē ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti.
5. Splenektomijas biežāk veiktas pacientiem, kuriem audzējs ieauga kuņģa serozas slānī un izdarīta proksimāla vai totāla gastrektomija.
6. Splenektomiju veikšanas galvenais iemesls ir onkoloģiskās slimības izplatība un izvēlētais operācijas veids. Splenektomijas var izmantot kā rādītāju, kas raksturo ķirurģiskās ārstēšanas kvalitāti kuņģa vēža pacientiem, ja audzējs neieaug serozas slānī.
7. Pēcooperācijas komplikācijas un perioperatīvās hemotransfūzijas nelabvēlīgi ietekmē pacientu piecu gadu dzīvildzi.
8. Splenektomijas un splenektomijas ar perioperatīvām asins pārļiešanām neietekmē pacientu 5 gadu dzīvildzi. Splenektomijas pēc perioperatīvām asins pārļiešanām neuzlabo pacienta prognozes.
9. Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu RAKUS analīze parādīja, ka pēc komplikāciju biežuma, rakstura, smaguma pakāpes, pēcooperācijas mirstības rezultāti būtiski neatšķiras no Eiropas vidējiem rādītājiem.

## 6.1. Praktiskās rekomendācijas

1. Kuņģa vēža operāciju materiāla histoloģisko izmeklēšanu veikt pēc vienota protokola, kas izstrādāts RAKUS un paredz kā minimumu 15 limfmezglu histoloģisko izmeklēšanu. Līdz šim lietotajā protokolā nebija noteikts minimālais izmeklēto limfmezglu skaits un vidēji tika izmeklēti 5,6 limfmezgli, kas neļauj precīzi noteikt slimības stadiju pēc TNM klasifikācijas. Audzeja stādijas noteikšana nepieciešama adekvātas terapijas izvēlei.
2. Strikti ievērot asins pārliešanu indikācijas kuņģa vēža pacientiem, izvairoties no to nepamatotas lietošanas klīniskajā praksē. Perioperatīvās asins pārliešanas paaugstina pēcoperācijas komplikāciju risku.
3. Plānojot kuņģa vēža pacienta ārstēšanas apjomu, jāņem vērā pacienta ķermeņa masas indekss. Ja  $KMI < 25$ , jāizvēlas mazāk agresīva terapija, jo, pamatojoties uz mūsu pētījuma rezultātiem, šajā pacientu grupā ir lielāks komplikāciju skaits.
4. Saskaņā ar mūsu pētījumā iegūtajiem datiem, veicot kuņģa vēža ķirurģisko ārstēšanu, ir maksimāli jāizvairas no splenektomijām, jo tās paaugstina pēcoperācijas komplikāciju skaitu un pēcoperācijas mirstību.



## Publikācijas par pētījuma tēmu

1. Sivins A, Pedrazzani C, Roviello F, Ancans G, Timofejevs M, Pcholkins A, Krumins V, Boka V, Stengrevics A, Leja M „*Surgical treatment of gastric cancer in Latvia: results of centralized experience*” *European Journal of Surgical Oncology*. 2009 May; 35(5):481-5.
2. Pedrazzani C, Sivins A, Ancans G, Marrelli D, Corso G, Krumins V, Roviello F, Leja M „*Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) in gastric cancer patients treated by limited lymphadenectomy. Results from a single center experience on 526 patients*” *World Journal of Surgery*. 2010 January; 34(1):85-91
3. Pedrazzani C, Marrelli D, Sivins A, Roviello F „*Minimum number of removed and examined lymph nodes is essential in gastric cancer patients: reply to letter*” *World Journal of Surgery* 2010 May; 34(5):1138-9.
4. Sivins A, Misins A, Pedrazzani C, Ancans G, Stengrevics A, Krumins V, Boka V, Leja M. „*Epidemiology and surgical treatment of gastric cancer in Latvia*” Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 63 (2009), No. 4/5 (663/664), pp. 20–30.
5. Grāmatas "*Gastric cancer: diagnosis, early prevention and treatment*" nodaļas „*Surgical treatment of early gastric cancer*” (pp. 267-284) līdzautors (Corrado Pedrazzani, Armands Sivins, Daniele Marrelli, Franco Roviello) – *Nova Science Publishers, Inc., New York (2010)*

**Ziņojumi starptautiskajās konferencēs par pētījuma tēmu:**

1. A.Sivins, G.Ancans, C.Pedrazzani, V.Krumins, V.Boka, F.Roviello, M.Leja „*Effect of body mass index (BMI) on short-term results after surgical resection for gastric cancer. Experience of the Latvia Oncology Center on 442 patients*” – 9th International Gastric Cancer Congress (April 20-23, 2011, Seoul, Korea,) – stenda referāts – piešķirts **IGCC 2011 Young Investigator Award**
2. A.Sivins, G.Ancans, C.Pedrazzani, V.Krumins, V.Boka, F.Roviello, M.Leja „*Indexes of surgical quality of gastric cancer treatment in Latvia. Effect of postoperative complications, splenectomy and blood transfusion on short- and long-term results*” – 9th International Gastric Cancer Congress (April 20-23, 2011, Seoul, Korea,) – stenda referāts
3. A.Sivins, G.Ancans, C.Pedrazzani, G.Moisejevs, V.Krumins, V.Boka, F.Roviello, M.Leja „*Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of Latvia Oncology Center*” – European Helicobacter Study Group XXIII<sup>rd</sup> International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer (September 16 - 18, 2010, Rotterdam, The Netherlands) – stenda referāts
4. A.Sivins, G.Ancans, C.Pedrazzani, G.Moisejevs, V.Krumins, V.Boka, F.Roviello, M.Leja „*Indexes of surgical quality of gastric cancer treatment in Latvia*” – 5th Baltic Congress of Oncology (May 14–15, 2010, Riga, Latvia) – mutisks referāts.
5. A.Sivins, C.Pedrazzani, D.Marrelli, G.Corso, G.Ancans, V.Krumins, F.Roviello, M.Leja „*N ratio in gastric cancer patients treated by D1 lymphadenectomy. Results from Latvian Oncology center – experience on 526 patients*” – UEGW/WCOG GASTRO 2009 (November 21-25, London) stenda referāts – **apbalvots (travel grant)**.
6. A.Sivins, C.Pedrazzani, G.Ancans, V.Krumins, F.Roviello, A.Stengrevics, M.Leja “*Results of potentially curative surgery for gastric cancer – the Latvian Oncology center experience*” – 8th International Gastric Cancer Congress (June 10-13 2009; Krakow, Poland) – stenda referāts.

7. A.Sivins, C.Pedrazzani, G.Ancans, V.Krumins, F.Roviello, M.Leja **“N ratio in gastric cancer patients treated by D1 lymphadenectomy”** – 8th International Gastric Cancer Congress (June 10-13 2009; Krakow, Poland) – stenda referāts.
8. A.Sivins **„Lymphadenectomy for gastric cancer: prognostic role and limits”** – The 6th Meeting of the Baltic Association of Surgeons (May 24-26, 2009; Druskininkai, Lithuania) – mutisks referāts.
9. A.Sivins, C.Pedrazzani, F.Roviello, G.Ancans, M.Timofejevs, A.Pcholkins, J.Misins, V.Krumins, V.Boka, M.Leja **„N-ratio in gastric cancer patients with insufficient number of lymph node retrieved: results from Latvian Oncology centre”** – The 6th Meeting of the Baltic Association of Surgeons (24-26 May, 2009; Druskininkai, Lithuania) – mutisks referāts.
10. A.Sivins, C.Pedrazzani, F.Roviello, G.Ancans, M.Timofejevs, A.Pcholkins, V.Krumins, V.Boka, A.Stengrevics, M.Leja **„Results of radical surgical treatment of gastric cancer in Latvian Oncology center”** – The 6th Meeting of the Baltic Association of Surgeons (24-26 May, 2009; Druskininkai, Lithuania) – stenda referāts.
11. A. Sīviņš, G. Ancāns, C. Pedrazzani, V. Krūmiņš, V. Boka, F. Roviello, M. Leja **„Metastātisko un kopējā izmeklēto limfmezglu skaita attiecība kā prognostisks faktors pacientiem, ārstētiem ar D1 gastrektomiju”** – LU 67. konference (2009. gada februāris) – mutiska prezentācija.
12. A.Sīviņš **„Kuņģa vēža ķirurģiska ārstēšana”** – Latvijas Ķirurgu asociācijas sēde (2009.g. 1. aprīlī) – mutisks referāts.
13. A.Sīviņš **„Kuņģa vēzis, tā ārstēšana”** – Latvijas Onkologu asociācijas sēde „Kuņģa vēzis, tā ārstēšana” (2008.g. 21.novembrī) – mutisks referāts.
14. A.Sīviņš **„Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultātu analīze Latvijas Onkoloģijas centrā”** – Rīgas Austrumu Klīniskās Universitātes slimnīcas konference „Onkoloģijas jaunumi 2008” (2008. gada novembris) – mutisks referāts.
15. A.Sīviņš, G.Ancāns, V.Krūmiņš, M.Leja **„Kuņģa vēža ķirurģiskās ārstēšanas rezultāti Latvijas Onkoloģijas centrā”** – LU 66. konference (2008. gada februāris) – mutisks referāts.

## Pateicības

Pirmkārt, vislielāko pateicību vēlos izteikt savai ģimenei par sapratni un atbalstu.

Īpaši vēlos pateikties promocijas darba vadītājiem prof. Mārcim Lejam un prof. Viesturam Bokam – šī darba tapšana nebūtu iedomājama bez viņu ciešas un nesavtīgas līdzdalības. Pateicos arī itāļu kolēģiem: manam zinātniskam konsultantam prof. Franco Roviello un dr. Corrado Pedrazzani.

Paldies maniem kolēģiem, kas atbalstīja un palīdzēja darba izstrādes laikā: dr. Viesturam Krūmiņam, dr. Guntim Ancānam, dr. Agnesei Sudrabai, dr. Ilzei Sedlenieci.

Īpaši pateicos doc. Guntai Strazdai un doc. Līgai Plakanei par vērtīgiem padomiem promocijas darba sagatavošanas beigu posmā.

Paldies doc. Intai Liepniecei-Karelei par kuņģa vēža vienotā patoloģiskās izmeklēšanas protokola izveidi.

Liels paldies Ilzei Danusēvičai, Anitai Siņavskai, Inesei Jurkovskai un Elmīrai Zariņai par nenovērtējamo palīdzību cīņā ar atskaitēm un citiem dokumentiem.

## Literatūras saraksts

- Abdalla, E. K. and P. W. Pisters (2004). "Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies." Semin Oncol **31**(4): 513-529.
- Allum, W. H., J. M. Blazeby, et al. (2011). "Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer." Gut **60**(11): 1449-1472.
- Allum, W. H., S. Brearley, et al. (1990). "Acute haemorrhage from gastric malignancy." Br J Surg **77**(1): 19-20.
- Averbach, A. M. and P. Jacquet (1996). "Strategies to decrease the incidence of intra-abdominal recurrence in resectable gastric cancer." Br J Surg **83**(6): 726-733.
- Bando, E., Y. Yonemura, et al. (2002). "Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma." Ann Surg Oncol **9**(8): 775-784.
- Becker, K. F., M. J. Atkinson, et al. (1994). "E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas." Cancer Res **54**(14): 3845-3852.
- Bellantone, R., A. Sitges-Serra, et al. (1998). "Transfusion timing and postoperative septic complications after gastric cancer surgery: a retrospective study of 179 consecutive patients." Arch Surg **133**(9): 988-992.
- Bergstrom, A., P. Pisani, et al. (2001). "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe." Int J Cancer **91**(3): 421-430.
- Bonenkamp, J. J., J. Hermans, et al. (1999). "Extended lymph-node dissection for gastric cancer." N Engl J Med **340**(12): 908-914.
- Bozzetti, F., E. Marubini, et al. (1999). "Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group." Ann Surg **230**(2): 170-178.
- Brennan, M. F. (2005). "Current status of surgery for gastric cancer: a review." Gastric Cancer **8**(2): 64-70.
- Brunson, M. E. and J. W. Alexander (1990). "Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression." Transfusion **30**(7): 651-658.
- Calle, E. E., C. Rodriguez, et al. (2003). "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults." N Engl J Med **348**(17): 1625-1638.
- Chua, Y. J. and D. Cunningham (2007). "The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice." Ann Surg Oncol **14**(10): 2687-2690.
- Coburn, N. G., C. J. Swallow, et al. (2006). "Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer." Cancer **107**(9): 2143-2151.
- Csendes, A., P. Burdiles, et al. (2002). "A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma." Surgery **131**(4): 401-407.
- Cunningham, D., W. H. Allum, et al. (2006). "Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer." N Engl J Med **355**(1): 11-20.
- Cuschieri, A., P. Fayers, et al. (1996). "Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group." Lancet **347**(9007): 995-999.
- Cuschieri, A., S. Weeden, et al. (1999). "Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group." Br J Cancer **79**(9-10): 1522-1530.
- Davies, G. C. (1989). "Colloquium: modern appraisal for surgery of gastric cancer." J R Coll Surg Edinb **34**(2): 106-108.

- de Manzoni, G., C. Pedrazzani, et al. (1999). "Experience of endoscopic ultrasound in staging adenocarcinoma of the cardia." Eur J Surg Oncol **25**(6): 595-598.
- de Manzoni, G., C. Pedrazzani, et al. (2002). "Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia." Ann Thorac Surg **73**(4): 1035-1040.
- de Manzoni, G., G. Verlato, et al. (2002). "The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients." Br J Cancer **87**(2): 171-174.
- Degiuli, M., M. Sasako, et al. (2004). "Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial." Eur J Surg Oncol **30**(3): 303-308.
- Devesa, S. S. and J. F. Fraumeni, Jr. (1999). "The rising incidence of gastric cardia cancer." J Natl Cancer Inst **91**(9): 747-749.
- Dicken, B. J., D. L. Bigam, et al. (2005). "Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions." Ann Surg **241**(1): 27-39.
- Dikken, J. L., E. P. Jansen, et al. (2010). "Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer." J Clin Oncol **28**(14): 2430-2436.
- Dor, F. J., B. Gollackner, et al. (2003). "Can spleen transplantation induce tolerance? A review of the literature." Transpl Int **16**(7): 451-460.
- Edwards, P., G. R. Blackshaw, et al. (2004). "Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma." Br J Cancer **90**(10): 1888-1892.
- Fong, Y., M. Karpeh, et al. (1994). "Association of perioperative transfusions with poor outcome in resection of gastric adenocarcinoma." Am J Surg **167**(2): 256-260.
- Fujimoto, S., M. Takahashi, et al. (1997). "Clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients with cancer infiltration at surgical margin at gastrectomy." Anticancer Res **17**(1B): 689-694.
- Gantt, C. L. (1981). "Red blood cells for cancer patients." Lancet **2**(8242): 363.
- Gertsch, P., S. K. Yip, et al. (1995). "Free perforation of gastric carcinoma. Results of surgical treatment." Arch Surg **130**(2): 177-181.
- Gouzi, J. L., M. Huguier, et al. (1989). "Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study." Ann Surg **209**(2): 162-166.
- Haj-Sheykholeslami, A., N. Rakhshani, et al. (2008). "Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(2): 174-179.
- Hallissey, M. T., J. A. Dunn, et al. (1994). "Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions." Scand J Gastroenterol **29**(12): 1129-1134.
- Heiss, M. M., H. Allgayer, et al. (1997). "Prognostic influence of blood transfusion on minimal residual disease in resected gastric cancer patients." Anticancer Res **17**(4A): 2657-2661.
- Helyer, L. K., C. O'Brien, et al. (2007). "Surgeons' knowledge of quality indicators for gastric cancer surgery." Gastric Cancer **10**(4): 205-214.
- Hyung, W. J., S. H. Noh, et al. (2002). "Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer." Ann Surg Oncol **9**(1): 5-12.
- Hyung, W. J., S. H. Noh, et al. (2002). "Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer." World J Surg **26**(3): 323-329.
- Inoue, K., Y. Nakane, et al. (2002). "The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma." Ann Surg Oncol **9**(1): 27-34.
- Jansen, E. P., H. Boot, et al. (2007). "Postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer -- a Phase I/II dose-finding study of radiotherapy with dose escalation of cisplatin and capecitabine chemotherapy." Br J Cancer **97**(6): 712-716.
- Kaminishi, M., N. Shimizu, et al. (2007). "[Gastric cancer and eradication of H. pylori]." Gan To Kagaku Ryoho **34**(1): 11-15.
- Kampschoer, G. H., K. Maruyama, et al. (1989). "The effects of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer." World J Surg **13**(5): 637-643.
- Kulig, J., T. Popiela, et al. (2008). "Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients." Langenbecks Arch Surg **393**(1): 37-43.

- Kulig, J., M. Sierzega, et al. (2010). "Implications of overweight in gastric cancer: A multicenter study in a Western patient population." Eur J Surg Oncol **36**(10): 969-976.
- Kunisaki, C., H. Akiyama, et al. (2006). "Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma." J Am Coll Surg **202**(2): 223-230.
- Kunisaki, C., H. Shimada, et al. (2004). "Comparative evaluation of gastric carcinoma staging: Japanese classification versus new american joint committee on cancer/international union against cancer classification." Ann Surg Oncol **11**(2): 203-206.
- Lakkis, F. G., A. Arakelov, et al. (2000). "Immunologic 'ignorance' of vascularized organ transplants in the absence of secondary lymphoid tissue." Nat Med **6**(6): 686-688.
- Lee, J. H., K. W. Ryu, et al. (2006). "Learning curve for total gastrectomy with D2 lymph node dissection: cumulative sum analysis for qualified surgery." Ann Surg Oncol **13**(9): 1175-1181.
- Lim, J. S., M. J. Kim, et al. (2006). "Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma." Korean J Radiol **7**(4): 249-256.
- Liu, C., P. Lu, et al. (2007). "Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer." BMC Cancer **7**: 200.
- Macdonald, J. S., S. R. Smalley, et al. (2001). "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." N Engl J Med **345**(10): 725-730.
- Maduekwe, U. N., G. Y. Lauwers, et al. (2010). "New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **17**(5): 1267-1277.
- Marchet, A., S. Mocellin, et al. (2007). "The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients." Ann Surg **245**(4): 543-552.
- Martin, R. C., 2nd, D. P. Jaques, et al. (2002). "Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity." Ann Surg **236**(2): 159-165.
- Maruyama, K., K. Okabayashi, et al. (1987). "Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality." World J Surg **11**(4): 418-425.
- Mizoshita, T., T. Tsukamoto, et al. (2005). "Microsatellite instability is linked to loss of hMLH1 expression in advanced gastric cancers: lack of a relationship with the histological type and phenotype." Gastric Cancer **8**(3): 164-172.
- Moriguchi, S., Y. Maehara, et al. (1990). "Lack of relationship between perioperative blood transfusion and survival time after curative resection for gastric cancer." Cancer **66**(11): 2331-2335.
- Nanthakumaran, S., E. Fernandes, et al. (2005). "Morbidity and mortality rates following gastric cancer surgery and contiguous organ removal, a population based study." Eur J Surg Oncol **31**(10): 1141-1144.
- Nitti, D., A. Marchet, et al. (2003). "Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience." Ann Surg Oncol **10**(9): 1077-1085.
- Nitti, D., A. Marchet, et al. (2003). "Lymphadenectomy in patients with gastric cancer. A critical review." Suppl Tumori **2**(5): S35-38.
- Noguchi, Y., T. Imada, et al. (1989). "Carcinoma at the esophago-gastric junction--its biological behaviour toward the squamous epithelium." Jpn J Surg **19**(2): 143-152.
- Noguchi, Y., T. Imada, et al. (1989). "Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience." Cancer **64**(10): 2053-2062.
- Ogata, S., G. Tamura, et al. (2001). "Microsatellite alterations and target gene mutations in the early stages of multiple gastric cancer." J Pathol **194**(3): 334-340.
- Ojima, T., M. Iwahashi, et al. (2009). "Association of allogeneic blood transfusions and long-term survival of patients with gastric cancer after curative gastrectomy." J Gastrointest Surg **13**(10): 1821-1830.

- Onate-Ocana, L. F., V. Aiello-Crocifoglio, et al. (2000). "Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **7**(3): 210-217.
- Opelz, G., D. P. Sengar, et al. (1973). "Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants." Transplant Proc **5**(1): 253-259.
- Oue, N., H. Shigeishi, et al. (2001). "Promoter hypermethylation of MGMT is associated with protein loss in gastric carcinoma." Int J Cancer **93**(6): 805-809.
- Pacelli, F., F. Rosa, et al. (2011). "Do perioperative blood transfusions influence prognosis of gastric cancer patients? Analysis of 927 patients and interactions with splenectomy." Ann Surg Oncol **18**(6): 1615-1623.
- Pedrazzani, C., A. Sivins, et al. (2010). "Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) may have low clinical utility in gastric cancer patients treated by limited lymphadenectomy: results from a single-center experience of 526 patients." World J Surg **34**(1): 85-91.
- Peeters, K. C. and C. J. van de Velde (2004). "Quality assurance of surgery in gastric and rectal cancer." Crit Rev Oncol Hematol **51**(2): 105-119.
- Pollack, B. J., A. Chak, et al. (1996). "Endoscopic ultrasonography." Semin Oncol **23**(3): 336-346.
- Renahan, A. G., M. Tyson, et al. (2008). "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies." Lancet **371**(9612): 569-578.
- Roviello, F., D. Marrelli, et al. (2002). "Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study." Ann Surg Oncol **9**(9): 894-900.
- Saito, H., T. Osaki, et al. (2006). "Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer." Am J Surg **192**(3): 296-300.
- Sanchez-Bueno, F., J. A. Garcia-Marcilla, et al. (1997). "Does perioperative blood transfusion influence long-term prognosis of gastric cancer?" Dig Dis Sci **42**(10): 2072-2076.
- Sano, T. and S. S. Mudan (1999). "No advantage of reoperation for positive resection margins in node positive gastric cancer patients?" Jpn J Clin Oncol **29**(6): 283-284.
- Shang, J. and A. S. Pena (2005). "Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer." World J Gastroenterol **11**(27): 4131-4139.
- Shelby, J., E. Wakely, et al. (1984). "Suppressor cell induction in donor-specific transfused mouse heart recipients." Surgery **96**(2): 296-301.
- Shen, J. G., J. H. Cheong, et al. (2006). "Adverse effect of splenectomy on recurrence in total gastrectomy cancer patients with perioperative transfusion." Am J Surg **192**(3): 301-305.
- Siewert, J. R., K. Bottcher, et al. (1998). "Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study." Ann Surg **228**(4): 449-461.
- Siewert, J. R., H. J. Stein, et al. (1999). "Surgical resection for cancer of the cardia." Semin Surg Oncol **17**(2): 125-131.
- Sivins, A., C. Pedrazzani, et al. (2009). "Surgical treatment of gastric cancer in Latvia: results of centralized experience." Eur J Surg Oncol **35**(5): 481-485.
- Sjostrom, L., A. Gummesson, et al. (2009). "Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial." Lancet Oncol **10**(7): 653-662.
- Songun, I., J. J. Bonenkamp, et al. (1996). "Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer." Eur J Cancer **32A**(3): 433-437.
- Songun, I., H. Putter, et al. (2010). "Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial." Lancet Oncol **11**(5): 439-449.
- Strasberg, S. M., D. C. Linehan, et al. (2009). "The accordion severity grading system of surgical complications." Ann Surg **250**(2): 177-186.
- Sugezawa, A., N. Kaibara, et al. (1989). "Blood transfusion and the prognosis of patients with gastric cancer." J Surg Oncol **42**(2): 113-116.
- Sun, Z., G. L. Zhu, et al. (2009). "The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients." Ann Oncol **20**(5): 897-905.



- Sy, M. S., S. D. Miller, et al. (1977). "A splenic requirement for the generation of suppressor T cells." J Immunol **119**(6): 2095-2099.
- Takagane, A., M. Terashima, et al. (1999). "Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer." Gastric Cancer **2**(2): 122-128.
- Takao, M., T. Fukuda, et al. (1998). "Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic-pathologic correlation." J Comput Assist Tomogr **22**(2): 288-294.
- Ubukata, H., M. Katano, et al. (2004). "A case of untreated gastric cancer followed for 7 years." Gastrointest Endosc **60**(3): 476-480.
- Vamvakas, E. C. and M. A. Blajchman (2000). "Prestorage versus poststorage white cell reduction for the prevention of the deleterious immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion." Transfus Med Rev **14**(1): 23-33.
- Verlato, G., F. Roviello, et al. (2009). "Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network." Ann Surg Oncol **16**(3): 594-602.
- Viste, A., K. Svanes, et al. (1994). "Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer." Eur J Surg **160**(9): 497-502.
- Wakely, E., J. Shelby, et al. (1985). "The effect of peripheral blood components on allograft survival." Transplantation **40**(1): 113-114.
- Weitz, J., M. D'Angelica, et al. (2003). "Interaction of splenectomy and perioperative blood transfusions on prognosis of patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer." J Clin Oncol **21**(24): 4597-4603.
- Weitz, J., M. Koch, et al. (2004). "Impact of volume and specialization for cancer surgery." Dig Surg **21**(4): 253-261.
- Wobbes, T., C. M. Thomas, et al. (1992). "Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma." Cancer **69**(8): 2036-2041.
- Wu, C. W., C. A. Hsiung, et al. (2006). "Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial." Lancet Oncol **7**(4): 309-315.
- Wu, C. W., C. A. Hsiung, et al. (2004). "Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer." Br J Surg **91**(3): 283-287.
- Yamaguchi, Y., M. Goto, et al. (1996). "Prolonged survival of rat hepatic allografts pretreated with a single donor-specific blood transfusion: the distribution of donor cells expressing class I major histocompatibility complex antigens in the recipient." J Surg Res **61**(1): 23-29.
- Yamashita, K., N. Kato, et al. (2003). "Rapidly growing early gastric cancer with microsatellite instability." J Gastroenterol **38**(2): 170-174.
- Yamashita, K., S. Sakuramoto, et al. (2007). "Transfusion alert for patients with curable cancer." World J Surg **31**(12): 2315-2322.
- Yang, P., Y. Zhou, et al. (2009). "Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies." Eur J Cancer **45**(16): 2867-2873.
- Yasui, W., N. Oue, et al. (2001). "Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future." Gastric Cancer **4**(3): 113-121.
- Yoshihara, M., K. Sumii, et al. (1998). "Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects." Am J Gastroenterol **93**(7): 1090-1096.

# Pielikums 1

**aslimnica**  
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija  
Tālr.: 67 042 400, fakss: 67 042 786  
E-pasts: [aslimnica@aslimnica.lv](mailto:aslimnica@aslimnica.lv), [www.aslimnica.lv](http://www.aslimnica.lv)

Iestādes kods: 0100-00234

Patoloģijas centrs  
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1079  
Tālr.: 67536091, fakss: 67536070  
E-pasts: [patoloģijas.centrs@aslimnica.lv](mailto:patoloģijas.centrs@aslimnica.lv)

Izstrādāts saskaņā ar Ministru kabineta 2006. gada 4. aprīļa  
noteikumu nr. 265, 76. pielikumu

## Kuņģa ļaundabīga audzēja morfoloģiskās izmeklēšanas protokols

Histoloģijas Nr. \_\_\_\_\_

Pacients (-e) \_\_\_\_\_  
(vārds, uzvārds)

Personas kods \_\_\_\_\_ Vecums (gados) \_\_\_\_\_ Dzimums: -vīr.; -siev.

Slimības vēstures Nr. \_\_\_\_\_ Klīnika/Nodaļa: \_\_\_\_\_

Operācijas datums \_\_\_\_\_

Klīniskie dati: operācija \_\_\_\_\_

Ārsts: \_\_\_\_\_

### Makroskopiskā izmeklēšana:

Materiāls sveigs, formalinā fiksēts, atvērts, neatvērts

Saņemtais materiāls: totāla, daļēji proksimāla, daļēja distāla gastrektomija

Lielais oments, liesa \_\_\_\_\_, aizkuņģa dziedzeris \_\_\_\_\_, *duodenum* \_\_\_\_\_, barības vads \_\_\_\_\_

Histol. Nr. \_\_\_\_\_

Rezekcijas līnijas

Histol. Nr. \_\_\_\_\_

**Audzēja lokalizācija:** augšējā trešdaļa, vidējā trešdaļa, apakšējā trešdaļa, augšējā un vidējā trešdaļa, vidējā un apakšējā trešdaļa, pangastrisks

**Audzēja izskats:** polipveida, sēņveida, izčūlojis, infiltratīvs

**Audzēja izmēri:** \_\_\_\_\_ cm Histol. Nr. \_\_\_\_\_

**Limfmezgli:** izmēri, skaits \_\_\_\_\_, Histol. Nr. \_\_\_\_\_

Limfmezglu lokalizācija \_\_\_\_\_ Histol. Nr. \_\_\_\_\_

Limfmezglu lokalizācija \_\_\_\_\_ Histol. Nr. \_\_\_\_\_

**Apkārtējā glotāda** \_\_\_\_\_ Histol. Nr. \_\_\_\_\_

Veidlapas reģistrs: nr. PAT-4 (Pielikums nr. 3)

Datums: 05/2011

Versija: nr.1

Lapa 1/2

**Mikroskopiskā izmeklēšana: audzēja histoloģiskais veids:**

Lauren tips difūzs, intestināls, jaukts

Adenokarcinoma (GI, GII, GIII) - papillāra, tubulāra, mucinoza

Gredzenveida šūnu karcinoma

Adenoskvamoza karcinoma

Plakanšūnu vēzis

Nediferencēta karcinoma

Cits variants \_\_\_\_\_

Limfovaskulāra invāzija \_\_\_\_\_

Perineirāla augšana, invāzija asinsvados \_\_\_\_\_

**Invāzijas dziļums:**

Tis - karcinoma in situ,

T1 - lamina propria, muscularis mucosa vai submucosa:

T1a - lamina propria vai muscularis mucosa

T1b - submucosa

T2 - muscularis propria

T3 - subserosas saistaudi

T4 - cauraug serozu (viscerālo peritoneju) vai ieaug apkārtējos audos:

T4a - cauraug serozu

T4b - ieaug apkārtējos audos

**Limfmezgli**

Limfmezglu skaits un lokalizācija	Metastāzes

**Rezekcijas līnijas:**

Audzēja augšanu nekonstatē,

Konstatē audzēja augšanu proksimālajā, distālajā rezekcijas līnijā (R0, R1, R2)

**Apkārtējos audos:**

Hronisks atrofisks gastrīts  ir  nav

Izmantotās imūnhistoķīmijas metodes \_\_\_\_\_

pTNM \_\_\_\_\_

Manipulācijas kods \_\_\_\_\_

Datums \_\_\_\_\_

Ārsts patologs \_\_\_\_\_

Veidlapas reģistrs: nr. PAT-4 (Pielikums nr. 3)

Datums: 05/2011

Versija: nr.1

Lapa 2/2