

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
INTERNĀS MEDICĪNAS KATEDRA

**KUŅĀ PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU PACIENTU DINAMISKA
NOVĒROŠANA**

DIPLOMDARBS

Autors: Kristīne Žarkova

Zinātniskais vadītājs: Dr.med. Ilze Kikuste

RĪGA 2018

SATURS

KOPSAVILKUMS	4
SUMMARY	5
IEVADS	7
1. KUŅĢA ĻAUNDABĪGS AUDZĒJS	10
1.1. Kuņģa ļaundabīgā audzēja incidence un mirstība.....	10
1.2. Kuņģa ļaundabīgā audzēja klasifikācija	11
1.3. Kuņģa ļaundabīga audzēja izsekošana.....	13
2. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻI	14
2.1. Pirmsvēža stāvokļu attīstības kaskāde	14
2.2. Gastrīts	15
2.3. Atrofija (dziedzeru zudums)	18
2.4. Intestinālā metaplāzija	21
2.5. Displāzija	23
2.6. Invazīvā karcinoma	24
3. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU IZSEKOŠANAS STRATĒGIJA	25
3.1. Sidnejas klasifikācija hroniska gastrīta klasificēšanai	25
3.2. OLGA (<i>Operative link for gastritis assessment</i>) stadiju sistēma gļotādas atrofijas stadiju klasificēšanai	27
3.3. Atrofijas pakāpes pielīdzināšana olga stadijai	30
3.4. OLGIM (<i>Operative link on intestinal metaplasia assessment</i>) stadiju sistēma gļotādas intestinālās metaplāzijas stadiju klasificēšanai	31
3.5. MAPS (<i>Management of precancerous conditions and lesions in the stomach</i>) vadlīnijas.....	32
3.6. Kuņģa pirmsvēža stāvokļu izsekošanas stratēģija atbilstoši MAPS vadlīnijām.....	33

4. MATERIĀLI UN METODEDES.....	37
4.1. Pētījuma dalībnieku dati	37
4.2. Pētījuma dalībnieku grupas.....	37
4.3. Datu apstrāde un statistiskā analīze	40
5. REZULTĀTI	42
5.1. Uz endoskopiju nosūtīto indivīdu raksturojums	42
5.2. Atrofijas izplatība pētījumā iekļauto pacientu grupā.....	44
5.3. Intestinālās metaplāzijas izplatība pētījumā iekļauto pacientu grupā.....	48
5.4. Displāzijas izplatība pētījumā iekļauto pacientu grupā	52
6. ATKĀRTOTAS VIZĪTES	59
6.1. Displāzijas dinamiskas izmaiņas atkārtoti izmeklēto pacientu grupā.....	61
6.2. Atrofijas dinamiskas izmaiņas atkārtoti izmeklēto pacientu grupā	62
6.3. Intestinālās metaplāzijas dinamiskas izmaiņas atkārtoti izmeklēto pacientu grupā	66
6.4. Riska grupu dinamika pēc kontroles izmeklējuma	70
7. DISKUSIJA.....	71
7.1. Atrofijas incidence un izplatība	71
7.2. Intestinālās metaplāzijas incidence un izplatība	72
7.3. Displāzijas incidence un izplatība.....	73
7.4. Atkārtoti izmeklētie pacienti.....	75
7.5. Kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamiskas izmaiņas.....	76
SECINĀJUMI	79
PATEICĪBAS	81
LITERATŪRAS SARAKSTS	82

KOPSAVILKUMS

Ievads. Kuņģa vēzis visbiežāk tiek diagnosticēts vēlīnās stadijās, kas ievērojami pasliktina pacientu dzīvildzi un prognozi. Intestinālā tipa kuņģa adenokarcinomas attīstība notiek sekojoši kuņģa pirmsvēža stāvokļu attīstības kaskādei. Izsekojot pacientus ar kuņģa pirmsvēža stāvokļiem, ir iespējams savlaicīgi konstatēt agrīnas neoplastiskas izmaiņas.

Darba mērķis. Analizēt kuņģa pirmsvēža stāvokļu izplatību pētījumā iekļauto pacientu grupā un izvērtēt kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamiskas izmaiņas GASTRO centra pacientiem.

Materiāli un metodes. Retrospektīvi tika analizēti 909 pirmreizēji izmeklēto pacientu dati un 95 atkārtoti izmeklēto pacientu dati, kuriem veiktas augšējās endoskopijas ar biopsijas paraugu ņemšanu atbilstoši vadlīniju prasībām laika periodā no 2013. līdz 2018. gadam. Pacienti tika iedalīti četrās dažāda riska grupās, analizētas kuņģa gļotādas pirmsvēža stāvokļu dinamiskas izmaiņas šajās riska grupās.

Rezultāti. No izmeklēto pacientu kopskaita 66,9% bija sievietes (biežākais vecums- 60-80 gadi) un 33,1%- vīrieši (biežākais vecums- 50-80 gadi). 82% gļotādas biopsiju tika veiktas atbilstoši standartprasībām. 82,2% pacientiem tika konstatēta kuņģa gļotādas atrofija (jebkuras pakāpes), 81,4%- intestinālā metaplāzija (IM) (jebkuras pakāpes), 50,7%- displāzija (viegla, smaga). Sieviešu populācijā 36% tika konstatēta mērena atrofijas pakāpe un 39% mērena IM pakāpe, bet vīriešu populācijā- 38% zema atrofijas pakāpe un 34% mērena, 33% augsta IM pakāpe. 66% GASTRO centra pacientu konstatēta OLGA I-II un 56%- OLGIM I-II stadijas. Visās vecuma grupās līdz 80 gadiem vīriešiem konstatēta lielāka displāzijas incidence, biežākā displāzijas lokalizācija visās pacientu grupās- kuņģa antrālā daļa (64%), visbiežāk skarts kuņģa mazais loks (80%). Sievietēm visbiežāk displāzija konstatēta 50- 60 gadu vecumā, vīriešiem- 40- 70 gadu vecumā. Atkārtoti izmeklēto pacientu grupā minimālais laika intervāls starp pirmreizējo un atkārtoto izmeklējumu- 3,5 gadi, maksimālais- 5 gadi, mediāna- 4,1 gads. Atkārtoti izmeklēto pacientu grupā 79% displāzija netika konstatēta ne pirmreizējā, ne atkārtotā izmeklējumā, 14% tās pakāpe mainījās no vieglas uz neesošu, taču nevienā gadījumā nemainījās uz augstāku; 61% atrofijas pakāpe mainījās uz zemāku, 23%- nemainījās, 16%- mainījās uz augstāku; 57% IM pakāpe mainījās uz zemāku, 30%- nemainījās; 13% mainījās uz augstāku.

Secinājumi. Statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma ir kuņģa gļotādas atrofijas un IM smaguma pakāpei, savukārt displāzijai- nav, kā arī atkarībā no vecuma- kuņģa gļotādas atrofijai un displāzijai, savukārt IM- nav. Atkārtoti izmeklēto pacientu grupā 68% gadījumu kuņģa gļotādas pirmsvēža stāvokļi dinamikā mainījās uz zemāku pakāpi: 17%- par vienu

pakāpi, 27%- par divām, 16%- par trīs, 8%- par četrām. Atrofijas un IM gadījumā būtiskas dinamiskas izmaiņas atkarībā no lokalizācijas netika konstatētas. 40% pacientu pēc kontroles izmeklējumiem turpina kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamisku novērošanu.

SUMMARY

Surveillance for patients with precancerous lesions in the stomach

Author: Kristine Zarkova

Scientific supervisor: M.D., Ph.D. Ilze Kikuste

Introduction. Gastric cancer is mostly diagnosed in late stages, which significantly impairs patient survival and prognosis. The development of intestinal type gastric adenocarcinoma occurs following a cascade of specific gastric precancerous lesions. By following- up the patients with gastric precancerous lesions, neoplastic changes can be detected early.

Aim. To analyze the prevalence of gastric precancerous lesions and to evaluate the dynamic changes in the cascade of the gastric precancerous lesions in patients from GASTRO center.

Materials and methods. In a retrospective analysis, data from 909 first- examined patients and 95 re-examined patients undergoing upper endoscopy with biopsy sampling in accordance with the guidelines for the period from 2013 to 2018 was obtained. Patients were divided into four different risk groups and analysed according to the dynamic changes of the precancerous lesions of the gastric mucosa in these risk groups.

Results. 66.9% of all examined patients were women (most commonly 60-80 years old) and 33.1% - men (most commonly 50-80 years old). 82% of the mucosal biopsies were performed according to the standard requirements. Gastric mucosal atrophy (any grade) was found in 82.2% of patients, intestinal metaplasia (IM) (any grade) in 81.4%, dysplasia (mild, severe) in 50.7% of patients. In the female population moderate atrophy was detected in 36%, and moderate IM in 39% of cases, while in the male population mild atrophy was detected in 38% of the cases, moderate in 34%, and severe IM - in 33% of the cases. OLGA I-II was detected in 66% and OLGIM I-II in 56% of cases. In all age groups up to 80 years, men exhibited greater incidence of dysplasia, the most frequent localization of the dysplasia in all patient groups- gastric antrum (64%), the most commonly affected area- lesser curvature (80%). In women, dysplasia was most commonly found at the age of 50-60, in men- at the age of 40-70. In the re-examined patient group, the minimum time interval between the first and repeated

examination was 3,5 years, maximum- 5 years, median- 4,1 years. In the re-examined patient group, 79% of the dysplasia was not detected either in the first-time or in the repeated examination, in 14% of cases it changed from mild to none, but in none of cases it changed to higher grade; in 61% atrophy grade changed to lower, 23% - did not change, 16% - changed to higher; 57% of the IM grade changed to lower, 30% - did not change; 13% changed to higher.

Conclusion. When testing for statistically significant differences in observations comparing genders and different age groups, statistically significant differences were found for the severity of atrophy (gender, age group), IM (gender) and dysplasia (age group). In the re-examined patient group, in 68% of cases, gastric precancerous lesions changed to lower grade: 17% one grade lower, 27% -two, 16% -three, and 8% four grades lower. In the case of atrophy and IM, no significant changes after follow-up were detected based on localization. 40% of patients continue to be monitored to evaluate the dynamic changes in the gastric precancerous lesions after control examinations.

IEVADS

Kuņģa vēzis ir agresīvs gastrointestinālā trakta ļaundabīgs audzējs, kas visbiežāk manifestējas vēlīnās stadijās, tāpēc ir būtiski pētīt veidus, kā pēc iespējas ātrāk, labākā gadījumā- pirms kuņģa vēža attīstības, diagnosticēt izmaiņas kuņģa gļotādā, kas varētu būt saistītas ar kuņģa vēža attīstības risku.

Visbiežāk sastopamais kuņģa vēža histoloģiskais tips ir adenokarcinoma, savukārt adenokarcinoma pēc Lauren klasifikācijas tiek iedalīta divos apakštipos- difūzā tipa, kas ir asociēts ar pārmantojamām kuņģa vēža formām un intestinālā tipa, kas ir sporādisks, sastopams vecāka gadagājuma pacientiem un asociēts ar *Helicobacter pylori* infekciju (cag pozitīviem vacA s1m1 baktēriju celmiem) (Carcas, 2014), turklāt intestinālā tipa adenokarcinoma ir biežāk asociēta ar intestinālo metaplāziju. (Hu et al., 2012)

Intestinālā tipa kuņģa adenokarcinomas attīstība notiek sekojoši kuņģa pirmsvēža stāvokļu attīstības kaskādei, kas sākas ar *Helicobacter pylori* infekciju un iekaisumu kuņģa gļotādā- sākotnēji neatrofisku, bet, progresējoša bojājuma rezultātā, ko rada *Helicobacter pylori* sintezētie brīvie radikāļi un TNF- α - gļotādas dziedzeriem izzūdod- atrofisku gastrītu. (Lage et al., 2016) 1975. gadā izstrādātais kancerogēneses modelis, ko veido secīgu izmaiņu kaskāde kuņģa gļotādā (neatrofisks gastrīts→ multifokāls atrofisks gastrīts→ pilnīga intestinālā metaplāzija→ nepilnīga intestinālā metaplāzija→ zemas pakāpes displāzija→ augstas pakāpes displāzija (*carcinoma in situ*)→ invazīva adenokarcinoma) palīdz laicīgi konstatēt risku kuņģa vēža attīstībai un izsekot pacientus, kuriem diagnosticēts kāds no augstāk minētajiem kuņģa pirmsvēža stāvokļiem. (Correa et al., 2012)

Kuņģa pirmsvēža stāvokļu- atrofiska gastrīta un intestinālās metaplāzijas- izvērtēšanai tiek izmantota „atjaunotā Sidnejas sistēma” standartizētai kuņģa gļotādas biopsijas paraugu iegūšanai endoskopijas laikā un histoloģiskai izvērtēšanai pēc vizuālā novērtējuma analoga skalas. (Carrasco- Avino et al., 2013)

Ņemot vērā, ka kuņģa vēža risks ir saistīts ar atrofijas pakāpi, intensitāti un apmēru, kuņģa gļotādas atrofija tiek izvērtēta pēc OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*) stadiju sistēmas, kas organizē gastrīta histoloģiskos fenotipus pakāpeniski augošā kuņģa vēža riska pakāpē. (Desmet, Gerber et al. 1994) Savukārt precīzākai pacientu ar diagnosticētu intestinālo metaplāziju individuālai kuņģa vēža attīstības riska noteikšanai izmanto OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*) stadiju sistēmu. (Bass et al., 2014)

Lai precīzi noteiktu izmeklēšanas taktiku un endoskopiskās izsekošanas intervālus pacientiem ar kuņģa pirmsvēža stāvokļiem, tiek pielietotas MAPS (*Management of precancerous conditions and lesions in the stomach*) kuņģa pirmsvēža stāvokļu taktikas vadlīnijas. Balstoties uz kuņģa gļotādas biopsijas paraugu izvērtējumu, tiek noteikta riska grupa kuņģa vēža attīstībai, pēc kā vadās, lai noteiktu novērošanas intervālu pacientiem ar diagnosticētu kādu no kuņģa pirmsvēža stāvokļiem. (Bass et al., 2014) Tiek rekomendēts arī mērena riska pacientu grupas izsekot ar 3 gadu intervālu, kā arī, ja tiek veikta intestinālās metaplāzijas subtipēšana, ar 3 gadu intervālu izsekot pacientus ar nepilnu (II un III tipa) intestinālu metaplāziju, jo tā tiek vairāk saistīta ar kuņģa vēža attīstības risku nekā pilna (I tips) intestinālā metaplāzija. (Rugge, Fassan et al., 2011)

Māstrihtas V vadlīnijās ir noteikts, ka *Helicobacter pylori* infekcijas rezultātā kuņģa gļotādā var attīstīties atrofisks gastrīts un kuņģa adenokarcinoma, savukārt veicot *Helicobacter pylori* eradikāciju, ir iespējams ārstēt gastrītu un panākt normālas kuņģa gļotādas atjaunošanos. (Megraud et al., 2016)

Attiecīgi, veicot *Helicobacter pylori* eradikāciju pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiskām izmaiņām, ir iespējams savlaicīgi novērst kuņģa pirmsvēža stāvokļu secīgu progresiju un kuņģa vēža attīstības risku, kā arī, veicot riska grupu pacientu savlaicīgu dinamisku izsekošanu, ir iespējams laicīgi diagnosticēt progresīvas izmaiņas kuņģa gļotādā un pēc iespējas agrīnāk atklāt kuņģa adenokarcinomu. (Megraud et al., 2016)

Darba mērķis: Analizēt kuņģa pirmsvēža stāvokļu izplatību pētījumā iekļauto pacientu grupā un kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamiskas izmaiņas GASTRO centra pacientu ļoti augsta, augsta un mērena riska grupām.

Darba uzdevumi:

1. Noteikt uz augšējo endoskopiju nosūtīto pacientu raksturojumu pēc dzimuma un vecuma grupām.
2. Noteikt kuņģa gļotādas atrofijas incidenci un smaguma pakāpi pēc OLGA klasifikācijas atkarībā no dzimuma un vecuma grupām un biežāk sastopamās atrofijas smaguma pakāpes pēc OLGA klasifikācijas GASTRO centra pacientu plūsmā.
3. Noteikt, vai kuņģa gļotādas atrofijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma un vecuma.

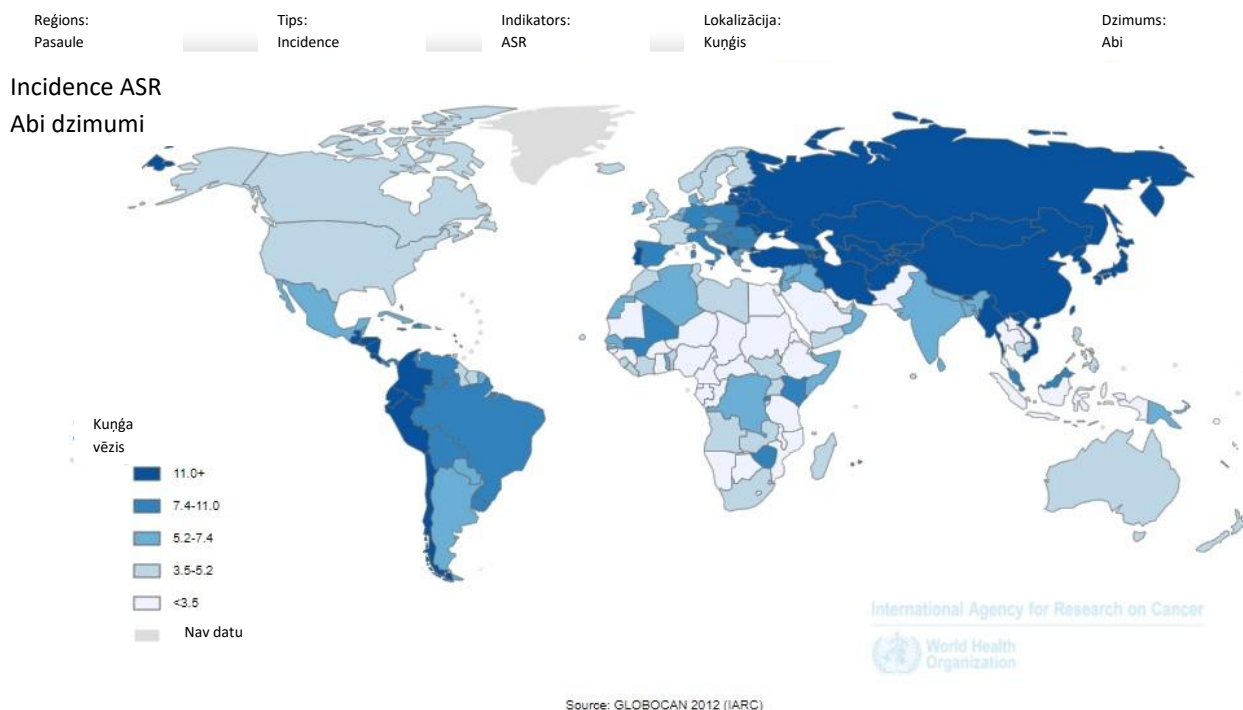
4. Noteikt kuņģa gļotādas intestinālās metaplāzijas incidenci un smaguma pakāpi pēc OLGIM klasifikācijas atkarībā no dzimuma un vecuma grupām un biežāk sastopamās intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpes pēc OLGIM klasifikācijas GASTRO centra pacientiem.
5. Noteikt, vai kuņģa gļotādas intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma un vecuma.
6. Noteikt kuņģa gļotādas displāzijas incidenci un smaguma pakāpi pēc MAPS vadlīnijām atkarībā no dzimuma un vecuma grupām un biežāk sastopamo displāzijas lokalizāciju kuņģī GASTRO centra pacientiem.
7. Noteikt, vai kuņģa gļotādas displāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma un vecuma.
8. Noteikt, vai kuņģa gļotādas biopsijas tika veiktas atbilstoši standartprasībām.
9. Noteikt, vai izsekojamo riska grupu pacientu dinamiska novērošana tika veikta ar atbilstošu laika intervālu.
10. Analizēt kuņģa gļotādas pirmsvēža stāvokļu (atrofija, intestinālā metaplāzija, displāzija) dinamiskas izmaiņas, salīdzinot pirmreizējā un atkārtotā endoskopijas izmeklējuma datus.

1. KUŅĢA ĻAUNDABĪGS AUDZĒJS

1.1. KUŅĢA ĻAUNDABĪGĀ AUDZĒJA INCIDENCE UN MIRSTĪBA

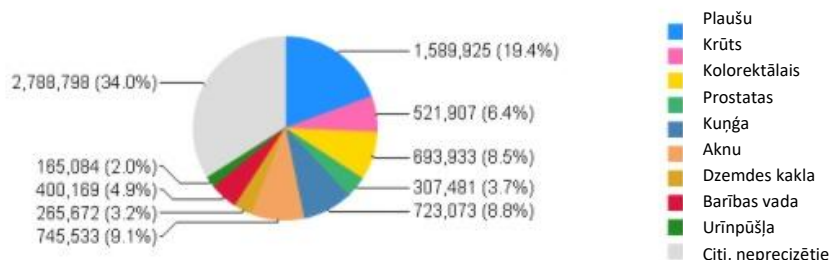
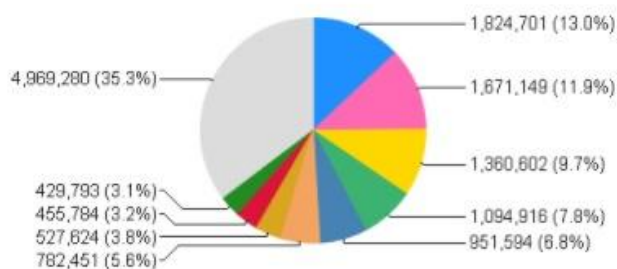
Pēc Slimību profilakses un kontroles centra datiem, ik gadu Latvijā kuņģa ļaundabīgais audzējs tiek diagnosticēts vairāk kā 500 iedzīvotājiem, bet no tā nomirst ik gadu vairāk kā 400 iedzīvotāji. (“Statistikas dati - Slimību profilakses un kontroles centrs,” 2017)

Pirmā nozīmīgā ļaundabīgo audzēju incidences un mirstības statistiskā analīze, izmantojot datus, kas apkopoti Veronā, Itālijā, no 1760. līdz 1839. gadam, norādīja, ka kuņģa ļaundabīgais audzējs bija visizplatītākais un letālākais ļaundabīgais audzējs. Mūsdienās tas joprojām tiek pieskaitīts pie nopietnākām ļaundabīgām saslimšanām ar ievērojamām ģeogrāfiskām, etniskām un sociāli ekonomiskām izplatības atšķirībām. (Chan et al., 2017)



1.attēls. Pēc vecuma standartizēta (ASR) kuņģa vēža incidence pasaulē uz 100 tūkst. iedzīvotāju abu dzimumu grupā. (Adaptēts no (WHO, 2012))

Pasaulē kuņģa ļaundabīgais audzējs ir viens no visbiežākajiem ļaundabīgo audzēju veidiem, proti, tas ir sestajā vietā pēc incidences, kas ir vairāk nekā 950 000 cilvēku gadā, un ceturtajā vietā pēc mortalitātes, kas ir vairāk nekā 720 000 cilvēku gadā, izvērtējot abu dzimumu un visu vecumu grupas kopā. Vīrieši biežāk saslimst ar kuņģa ļaundabīgo audzēju, šajā dzimuma grupā kuņģa ļaundabīgais audzējs ierindojas ceturtajā vietā pēc incidences un trešajā vietā pēc mortalitātes, izvērtējot visu vecumu grupas. (WHO, 2012)



2.attēls. Ļaundabīgo audzēju incidences un mortalitātes rādītāji pasaulē pēc WHO datiem. (Adaptēts no (WHO, 2012))

1.2. KUŅĢA ĻAUNDABĪGĀ AUDZĒJA KLASIFIKĀCIJA

Kuņģa vēzis ir viens no ļaundabīgo audzēju veidiem ar ļoti augstiem mortalitātes rādītājiem, taču tā analizēšana pēc molekulārā un klīniskā raksturojuma ir apgrūtināta audzēja histoloģiskās un etioloģiskās heterogenitātes dēļ. Mūsdienās kuņģa vēzi ir iespējams klasificēt pēc anatomiskām, patoloģiskām, histoloģiskām un molekulārām īpatnībām, kā arī pēc TNM ļaundabīgo audzēju klasifikācijas. (Chan et al., 2017)

Pēc anatomiskās lokalizācijas to iedala proksimālajā (gastroezofageālā savienojuma jeb kuņģa kardiācijas daļas) audzējā un distālajā (nekardiālajā jeb īstajā kuņģa) audzējā. (Krasinskas, 2018) Taču kuņģa vēža klasificēšana pēc anatomiskā principa ir apgrūtināta, jo, pirmkārt, *Helicobacter pylori* infekcijas rezultātā iekaisusī kuņģa kardiācijas daļas gļotāda uzrāda imunofenotipiski vienādas histoloģiskas iezīmes kā distālās barības vada daļas metaplastiska cilindrisku epitēlijšūnu gļotāda, kas transformējusies refluksa slimības dēļ. (Hu et al., 2012) Kuņģa adenokarcinoma ir imunofenotipiski līdzīga barības vada

adenokarcinomai un nav pieejams imūnhistoķīmisks panelis, ar kura palīdzību varētu tos atšķirt. (Krasinskas, 2018) Otrkārt, nepastāv vienotas anatomiski precīzi noteiktas definīcijas par kuņģa kardijs daļas lokalizāciju. (Hu et al., 2012)

Adenokarcinoma ir visbiežākais kuņģa ļaundabīgā audzēja histoloģiskais veids, retāk sastopamas ir kuņģa limfomas, karcinoīdi, stromālie audzēji- leiomiomas un leiomiosarkomas.

Histoloģiski pēc Lauren klasifikācijas kuņģa adenokarcinomu iedala 2 apakšgrupās: difūzā tipa un intestinālā tipa audzējs. Difūzā tipa audzējs ir agresīvāks par intestinālo tipu, galvenokārt diagnosticēts jaunākiem pacientiem, asociēts ar pārmantojamām formām. Intestinālā tipa audzējs biežāk ir sporādisks, visbiežāk sastopamais augsta riska populācijā un vecākiem pacientiem, un ir asociēts ar *Helicobacter pylori* infekciju. (Carcas, 2014) Tiek izdalīta arī trešā histoloģiskā apakšgrupa- nenoteikts audzēja tips (ļoti rets variants). Relatīvais sastopamais biežums intestinālajam tipam- 54%, difūzajam tipam- 32%, nenoteiktam audzēja tipam- 15%. Ir novērots, ka difūzā tipa kuņģa audzējs ir vairāk sastopams sievietēm nekā vīriešiem, un jaunāka nekā vecāka gadagājuma pacientiem. Savukārt, intestinālā tipa adenokarcinoma ir biežāk asociēta ar intestinālo metaplāziju un *Helicobacter pylori* infekciju. (Hu et al., 2012)

Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, adenokarcinoma sīkāk tiek iedalīta 5 dominējošos histoloģiskajos tipos- tubulārā, papilārā, mucinozā, gredzenveida šūnu tipa audzējā-, kā arī atsevišķi tiek nodalītas reti sastopamā tipa kuņģa adenokarcinomas. (Hu et al., 2012)

Kā papildinājumu kuņģa vēža patoloģiskai klasifikācijai, pēc Vēža Genoma atlanta (*The Cancer Genome Atlas*) 2014. gadā publicētās molekulārās klasifikācijas kuņģa adenokarcinomu iedala 4 audzēja apakšgrupās: hromosomāli nestabili audzēji (50%), mikrosatelītu nestabili audzēji, genomiski stabili audzēji, Ebšteina- Barra (*Epstein- Barr*) vīrusa pozitīvi audzēji, balstoties uz 6 molekulārās analīzes platformām, iekļaut DNS un RNS sekvenēšanu. (Van Cutsem et al., 2016) Pirmajā apakšgrupā tika iedalīti audzēji ar pozitīvu Ebšteina- Barra vīrusa atradni un dažām citām molekulārām līdzībām (rekurentām PIK3CA mutācijām, izteiktu DNS hipermetilēšanu, JAK2, CD274 jeb PD-L1 un PDCD1LG2 jeb PD-L2 amplifikāciju), otrajā apakšgrupā iedalīti audzēji ar augstu mikrosatelītu nestabilitāti (MSI), kas norāda uz audzēja šūnu mutāciju akumulēšanās tendenci atkārtotajās DNS sekvencēs gēnos, kas kodē mērķa onkogēnos signālproteīnus. Pārējās apakšgrupas tika iedalītas pēc izmaiņām, ko radīja genoma segmentu duplikācija vai delēcija.

Ja šo izmaiņu ir bijis relatīvi maz, tad audzējs tika iedalīts genomiski stabilu audzēju apakšgrupā, kurā ir sastopamas biežas RHOA gēna, kura produkti mijiedarbojas ar citiem šūnas proteīniem, mutācijas, kuru rezultātā šūnas maina formu un migrē, kas ir būtiski audzēja augšanā, ja šo izmaiņu ir bijis relatīvi daudz- hromosomāli nestabilu audzēju apakšgrupā-, kurā novēro biežas to gēnu amplifikācijas, kas kodē ārpusšūnas receptorproteīnus (tirozīnkināzes), kas noved pie aberantas šūnu augšanas stimulācijas. (Bass et al., 2014)

Molekulārie tipi tiek izdalīti arī balstoties uz ERBB2 jeb HER2 gēnu statusu, kam ir terapeitiska nozīme. (Van Cutsem et al., 2016)

Molekulārā klasifikācija, proti, apakšgrupu identifikācija ir ļoti būtiska pacientu stratifikācijā un vēža šūnu mērķa terapijas izstrādei, balstoties uz šūnu ģenētiskajām īpatnībām. Piemēram, Ebšteina- Barra vīrusa pozitīviem audzējiem ir sastopama mutācija PIK3CA gēnā, kas kodē PI3-kināzi, tāpēc šāda tipa audzēja šūnas varētu reaģēt uz PI3-kināzes inhibitoru terapiju. Tāpat arī dažiem šīs apakšgrupas audzējiem ir pastiprināta gēnu kopiju izstrāde hromosomālajā reģionā, kurā atrodas JAK2 gēns, kas atbild par šūnu augšanu, dalīšanos, kā arī šis reģions satur divu olbaltumvielu (PD-L1 un PD-L2) gēnus, kas supresē organisma imūnatbildi uz vēža šūnām. Tas dod iespēju izvērtēt JAK2 inhibitoru un PD-L1/2 antagonistu terapijas iespējamību Ebšteina- Barra vīrusa pozitīvo audzēju ārstēšanā. (Bass et al., 2014)

Kuņģa vēzi klasificē arī pēc TNM klasifikācijas, balstoties uz audzēja invāzijas dziļumu (T stadija), limfmezglu metastāžu skaitu (N stadija) un attālu slimības perēkļu esamību (M stadija) (Hu et al., 2012), kas ir stūrakmens audzēju diagnostikā, ārstēšanā, prognozes noteikšanā.

1.3. KUŅĢA ĻAUNDABĪGA AUDZĒJA IZSEKOŠANA

Mūsdienās ir rekomendācijas augstas incidences reģionos kā Japāna un Ķīna veikt populācijas skrīningu. (Dicken et al., 2005)

Zemas incidences reģionos skrīnings ir rekomendēts tikai sekojošām populācijām:

- Pacienti ar plašu atrofisku gastrītu vai pirmsvēža kuņģa bojājumu, kas diagnosticēts endoskopiski. (Dinis-Ribeiro et al., 2012)
- Pacienti ar pārmantotu kuņģa vēža predispozīciju, iekļaujot pacientus ar: (Dinis-Ribeiro et al., 2012)

- zināmu mutāciju kuņģa vēža uzņēmības gēnā ģimenē;
- diagnosticētu kuņģa vēzi kādam no ģimenes locekļiem pirms 40 gadu vecuma sasniegšanas, diviem otrās vai trešās pakāpes radniekiem pirms 50 gadu vecuma sasniegšanas vai trijiem pirmās vai otrās pakāpes radniekiem jebkurā vecumā;
- diagnosticētu kuņģa vai krūts vēzi kādam no ģimenes locekļiem pirms 50 gadu vecuma.
- Skrīninga testi (Dinis-Ribeiro et al., 2012)
 - Attiecas uz pacientiem ar pārmantojamiem kuņģa vēža sindromiem ģenētiskai izpētei un riska noteikšanai
 - Stratēģija ir atkarīga no specifiska pārmantota vēža sindroma un var iekļaut endoskopiskus izmeklējumus ar 1- 3 gadu intervālu starp izmeklējumiem vai profilaktisku gastrektomiju, balstoties uz riska pakāpi.
 - Nozīmēt periodiskus endoskopiskus izmeklējumus pacientiem ar augsta riska pirmsvēža stāvokļiem; rekomendētais intervāls starp izmeklējumiem ir atkarīgs no stāvokļa.

2. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻI

2.1. PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU ATTĪSTĪBAS KASKĀDE

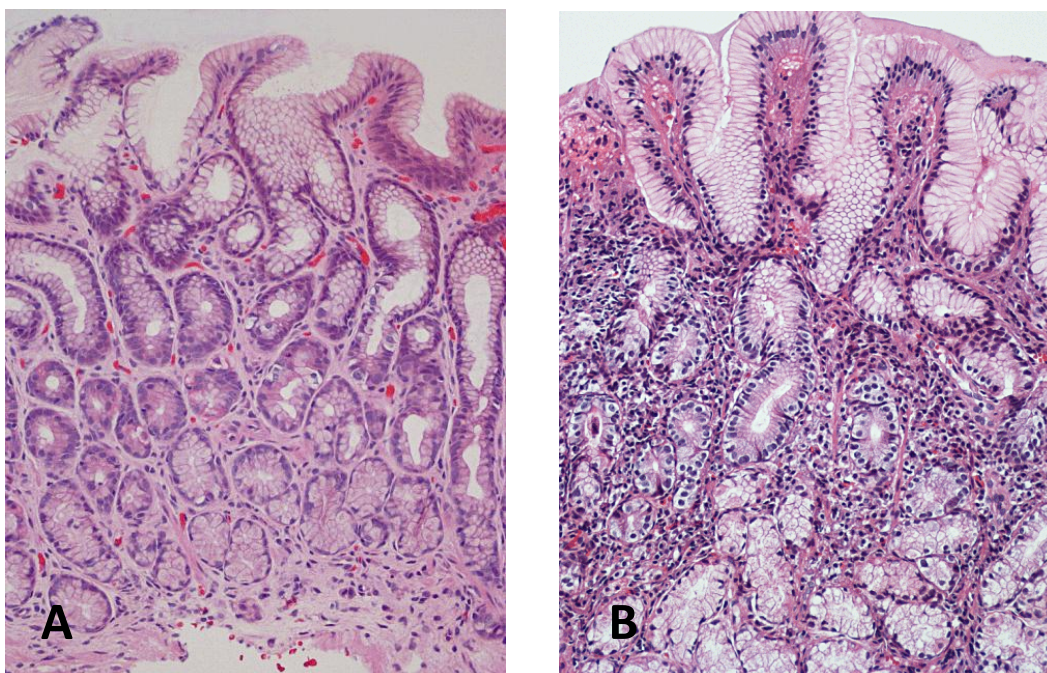
Invazīvās intestinālā tipa kuņģa adenokarcinomas attīstība notiek sekojoši kuņģa pirmsvēža stāvokļu attīstības kaskādei, kas sākas ar *Helicobacter pylori* infekciju kuņģa gļotādā. (Lage et al., 2016) Pirmās histoloģiskās izmaiņas kuņģa gļotādā ir aktīvs hronisks iekaisums, kas var attīstīties kā neatrofisks hronisks gastrīts (bez dziedzeru zuduma) vai pāriet uz multifokālu atrofisku gastrītu, kas ir pirmais kuņģa pirmsvēža stāvokļu attīstības kaskādes posms. Turpmākie kaskādes posmi ir intestināla metaplāzija (sākotnēji pilnīga, tad sekojoši nepilnīga); displāzija- sākumā vieglas pakāpes, tad sekojoši augstas pakāpes displāzija, kas jau ir ekvivalenta *carcinoma in situ* stāvoklim, kura progresijas rezultātā attīstās invazīva karcinoma, kas tiek asociēta ar intracelulārā matricisa degradāciju. (Correa et al., 2012)

Jau 1938. gadā patologi no Javas un Sumatras ievēroja kuņģa intestinālās metaplāzijas saistību ar vēzi. Tika salīdzināti kuņģa biopsiju paraugi no pacientiem ar zemu kuņģa vēža incidenci un pacienti ar augstu neoplāzijas incidenci. Augstāka incidence bija tai pacientu

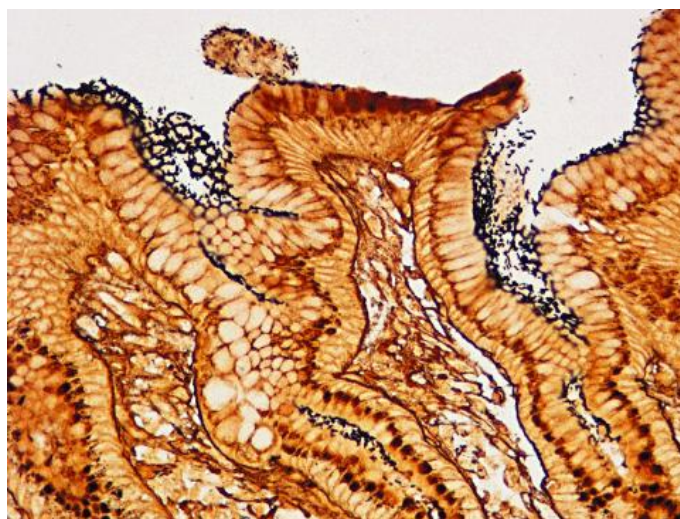
grupai, kurai biežāk tika diagnosticēta metaplāzija. 1955. gadā Anglijā B. C. Morsons (*B. C. Morson*) izteica apgalvojumu, ka kuņģa karcinomas attīstījās tajos reģionos, kur sastopama intestinālā metaplāzija. Savukārt, 1975. gadā P. Korea (*P. Correa*) izstrādāja kuņģa karcinogēzes modeli. Tajā tika postulēts, ka intestinālā tipa kuņģa vēzis ir kuņģa gļotādas progresīvu izmaiņu, kas sākas ar hronisku gastrītu, kam seko multifokāla atrofiska gastrīta un intestinālās metaplāzijas attīstība, rezultāts. 1988. un 1992. gadā šis modelis tika uzlabots. Tika izstrādāta sekojoša shēma, kas attēlo kuņģa vēža attīstības kaskādi: normāla kuņģa gļotāda → superficiāls gastrīts (vēlāk nosaukts par neatrofisku gastrītu) → multifokāls atrofisks gastrīts bez intestinālas metaplāzijas → pilnīga intestināla metaplāzija (tievo zarnu tips) → nepilnīga intestināla metaplāzija (resno zarnu tips) → zemas pakāpes displāzija (zemas pakāpes neinvazīva neoplāzija) → augstas pakāpes displāzija (augstas pakāpes neinvazīva neoplāzija) → invazīva adenokarcinoma. Intestinālā tipa kuņģa vēža bioloģisko modeli joprojām var raksturot šādu secīgu izmaiņu kaskāde kuņģa gļotādā. (*Correa et al., 2012*)

2.2. GASTRĪTS

Gastrīts tiek raksturots kā paaugstināta mononukleāro leukocītu infiltrācija *lamina propria* (hronisks iekaisums), un visbiežākais gastrīta etioloģiskais faktors ir *Helicobacter pylori* infekcija. Rezultātā notiek polimorfonukleāro neitrofilu infiltrācija epitēlijā, mikroabscesu un limfoīdo agregātu ar germinālajiem centriem veidošanās. (*Correa et al., 2012*)



3.attēls. A) Neizmainīta kuņģa antrālās daļas gļotāda. Izkaisītas mononukleārās šūnas *lamina propria* slānī, kas aptver dziedzeru struktūras. (HE krāsojums, ×200). B) Neatrofisks gastrīts. Kuņģa antrālās daļas gļotāda ar bagātīgu mononukleāro leukocītu infiltrāciju *lamina propria* un labi saglabājušos dziedzerus. (HE krāsojums, ×200). (Correa et al., 2012)



4.attēls. Kuņģa antrālās daļas gļotāda, kas bagātīgi kolonizēta ar *Helicobacter pylori*. Baktērijas ir piesaistītas epitēlijam luminālajā virsmā. (modificēts Šteintera sudraba krāsojums, ×200). (Correa et al., 2012)

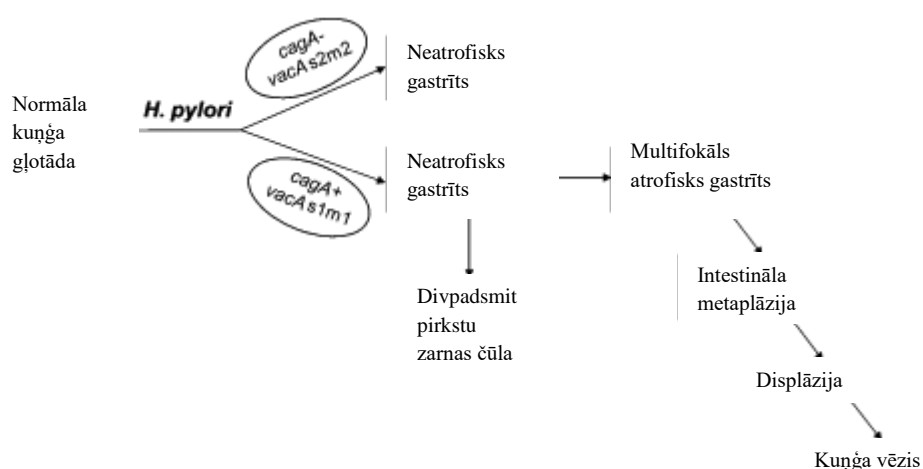
Iekaisumam raksturīgās izmaiņas gļotādā var saglabāties visā pirmsvēža procesā, bet to intensitāte, procesam attīstoties, samazinās. Tā kā sākotnēji *Helicobacter pylori* infekcija

skar normālu gļotādu ar labi saglabātiem dziedzeriem, šādu gastrītu definē kā neatrofisku. *Helicobacter pylori* infekcijas izraisītu neatrofisku gastrītu var izārstēt, veicot *Helicobacter pylori* eradikāciju. Ja tā netiek ārstēta, tad neatrofiskam gastrītam raksturīgās izmaiņas kuņģa gļotādā saglabājas vai progresē, bojājot kuņģa gļotādas dziedzerus, kas rezultātā var pilnībā izzust. Atkarībā no tā, kura no šīm izmaiņām notiek kuņģa gļotādā, ir iespējams noteikt, vai gastrīts nonāk kuņģa pirmsvēža stāvokļu attīstības procesā. Par to, kā tieši hronisks iekaisums kuņģa gļotādā nonāk līdz kuņģa vēža attīstībai, pasaulē vēl tiek pētīts. (Correa et al., 2012)

Helicobacter pylori var kolonizēt kuņģa gļotādas dziedzerus, tiešā veidā ietekmējot prekursoršūnas un cilmes šūnas. Hroniskas *Helicobacter pylori* infekcijas gadījumā notiek aktīvāka brīvo radikāļu produkcija, kas savukārt izraisa mutācijas procesus mērķšūnās. Pastāv uzskats, ka inducējošais proteīns TNF- α no *Helicobacter pylori* nonāk mērķšūnas kodolā ar specifiskas saistītājmolekulas palīdzību. Ar šī un citu mehānismu palīdzību var rasties neoplastiskie šūnu kloni un TNF- α proteīnam ir nozīmīga loma šūnu augšanas, invāzijas un metastāžu veidošanās procesā. (Lage et al., 2016)

Virulences faktori ir galvenie faktori, kas kontrolē imūnreakciju, kas saistīta ar hronisku iekaisumu, un *cagA* un *vacA* ir visvairāk pētīti patogēni faktori. Arī cilvēka ģenētiskajam polimorfismam ir svarīga loma iekaisuma reakcijas regulēšanā. (Lage et al., 2016)

Inficēšanās ar *cag* pozitīviem *vacA s1m1* baktēriju celmiem ir saistīta ar pirmsvēža bojājumiem kuņģa gļotādā un kuņģa vēža attīstību, savukārt, pastāvīgs neatrofisks gastrīts, kas saistīts ar *cag*-negatīvo *vacA s2m2* baktēriju celmiem, nepalielina vēža risku. (Correa et al., 2012)



5.attēls. Galveno klīnisko iznākumu shematisks attēlojums *Helicobacter pylori* infekcijas gadījumā. Pirmsvēža stāvokļu kaskāde. (Adaptēts no (Correa et al., 2012))

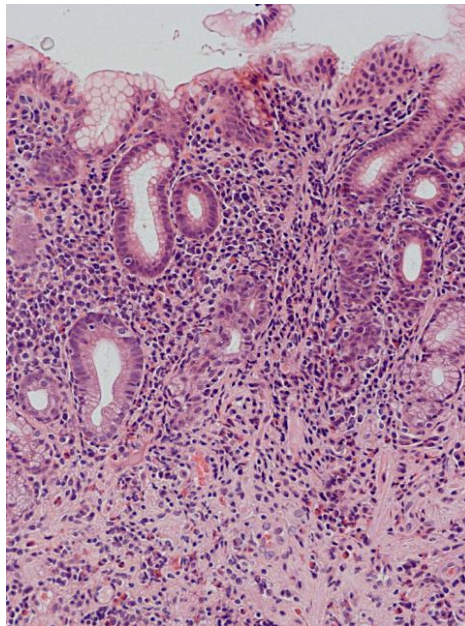
Tomēr *Helicobacter pylori* tiek uzskatīts tikai par kanceroģenēzes iniciatoru, jo tā rezultātā izraisītais hronisks iekaisums veicina kanceroģenēzes kaskādes progresēšanu pat tad, ja baktērija ir eradīcēta vai tā sākotnēji nav konstatēta kuņģa gļotādā. (Lage et al., 2016)

Kuņģa karcinoģenēzē būtiska loma ir arī citiem ārējās vides faktoriem kā augsts sāls patēriņš uzturā, smēķēšana, iepriekš diagnosticēta kuņģa čūla, jonizējošais starojums, askorbīnskābes un karotēna deficīts. Divpadsmitpirkstu zarnas vai žults reflukss, vai kuņģa denervācija tajā skaitā tiek uzskatīti par riska faktoriem kuņģa stumbra vēža attīstībai pēc kuņģa rezekcijas. Ārējās vides faktoriem ir galvenā nozīme kuņģa vēža attīstībā, jo tikai 3% gadījumu tas attīstās iedzimtības faktoru dēļ (Lage et al., 2016), piemēram, Peica- Džegersa (*Peutz-Jeghers*) sindroma, Linča (*Lynch*) sindroma, ģimenes adenomatozās polipozes dēļ. (Dinis-Ribeiro et al., 2012)

2.3. ATROFIJA (DZIEDZERU ZUDUMS)

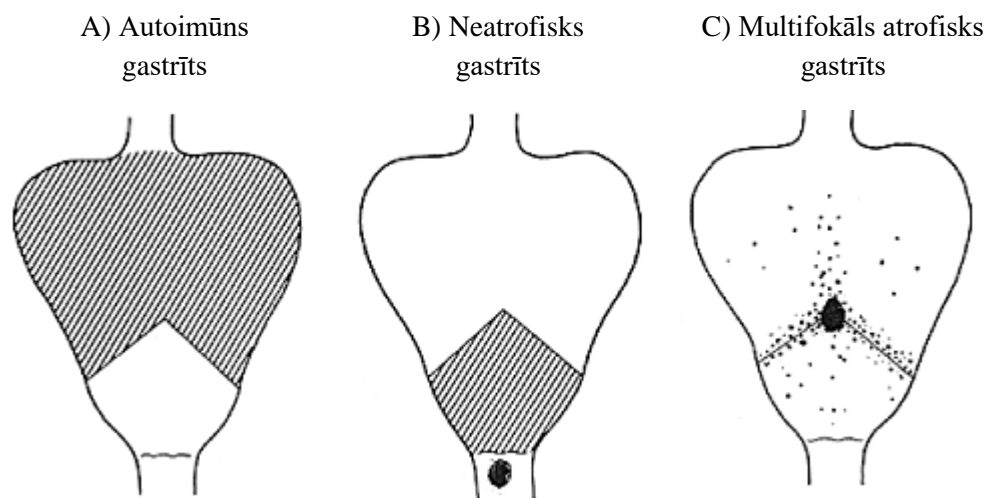
Normālu dziedzeru zudums kuņģa gļotādā ir pirmā specifiskā pazīme kuņģa pirmsvēža stāvokļu kaskādē. Visbiežāk tas ir ilgstoša iekaisuma procesa rezultāts un tam ir tendence būt multifokālam, šo stāvokli definē kā multiatrofisku gastrītu. Atrofijas *foci* atrodas kuņģa antrālās un korpusa daļas gļotādā, taču atrofijai ir tendence ar laiku progresēt. (Correa et al., 2012)

Viens no atrofijas pakāpes indikatoriem ir pepsinogēna I (PGI) līmenis asins serumā-tas samazinās, ja kuņģa *fundus* daļā ir novērojams gļotādas dziedzeru zudums, bet pepsinogēna II (PGII) līmenis paliek nemainīgs. Savukārt citos literatūras avotos minēts, ka PGII sekrēciju stimulē iekaisums (piemēram, *Helicobacter pylori* infekcijas gadījumā) un šūnu proliferācija (gan hiperplastiska, gan neoplastiska). PGI/ PGII ir labs indikators atrofijas noteikšanai, attiecīgi iespējamo pirmsvēža izmaiņu diagnosticēšanai. (Correa et al., 2012)



6.attēls. Multifokāls atrofisks gastrīts bez intestinālās metaplāzijas. Kuņģa antrālās daļas gļotāda ar mononukleāru limfocītu infiltrāciju *lamina propria* un dziedzeru struktūru zudumu, ko aizstāj fibrozie audi. (HE krāsojums, ×200). (Correa et al., 2012)

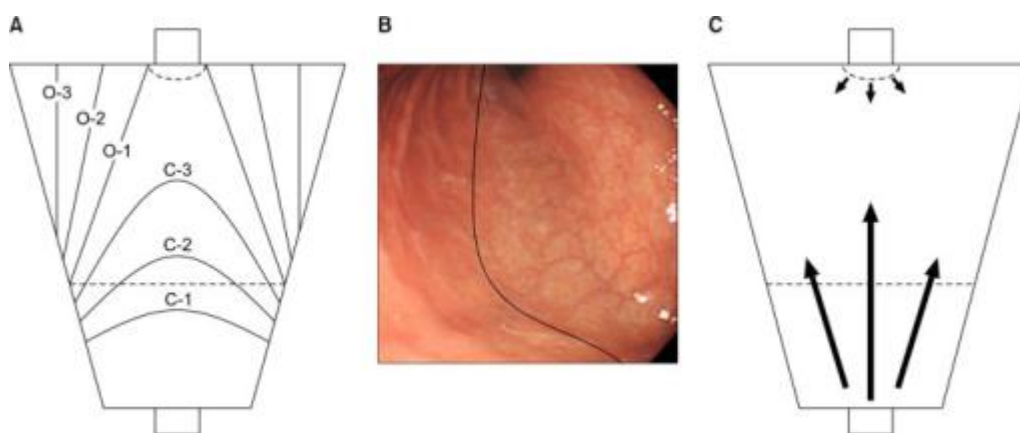
Ir cita veida kuņģa atrofija, kas skar kuņģa gļotādas parietālās šūnas, šis atrofijas veids pieder pie perniciozās anēmijas sindroma, ko savukārt arī asociē ar paaugstinātu kuņģa vēža risku. Ar perniciozo anēmiju saistīto kuņģa gļotādas bojājumu sauc par autoimūnu jeb A tipa gastrītu, kam raksturīga smaga, difūza parietālo šūnu atrofija un hipohlorhidrija, bet neizmainīta antrālās daļas gļotāda. Taču šis gļotādas atrofijas tips netiek uzskatīts par pirmsvēža kaskādes daļu. (Correa et al., 2012)



7.attēls. Shematiski attēloti 3 klasiskie hroniska gastrīta etioloģiskie fenotipi pēc to atrašanās vietas kuņģī. Tumšāk iezīmētie laukumi norāda uz gastrīta skartajiem apvidiem un tipiskās

čūlu atrašanās vietas. A) Difūza korpusa daļas atrofija ir novērojama perniciozās anēmijas gadījumā (anti- parietālo šūnu antivielas iznīcina parietālās šūnas). B) Kuņģa antrālajā daļā dominējošais neatrofisks gastrīts ir asociēts ar divpadsmit pirkstu zarnas čūlu. C) Savukārt, multifokāls atrofisks gastrīts norāda uz iespējamu pirmsvēža kaskādes attīstību, kas rezultējas ar intestinālā tipa adenokarcinomu. (Correa et al., 2012)

Atrofijas endoskopiskā atradne ir kuņģa gļotādas un zemgļotādas asinsvadu tīklojuma redzamība (metodes jutība- 79%, specifiskums- 68%). Multifokālā atrofija vispirms attīstās pie *incisura angularis* jeb kuņģa leņķa daļas, progresējot gar mazo loku antrālajā un korpusa daļā, un vēlāk, šiem bojājumiem savienojoties savā starpā, veidojas plašas atrofijas vietas zonas. Šo atrofisko zonu ārstēšanā tiek izvērtēta pēc Kimura-Takemoto klasifikācijas, ar kuras palīdzību var izvērtēt atrofijas smaguma pakāpi dotajā zonā (8.attēls). Ir arī citas diagnostikas metodes, piemēram, hromoendoskopija vai autofluorescences attēlveidošana, lai uzlabotu atrofiskā gastrīta endoskopisko diagnostiku. (Stolte et al., 2001)



8.attēls. Kimura- Takemoto hroniska atrofiska gastrīta klasifikācija: (A) Atrofisks gastrīts tiek iedalīts 6 tipos. Slēgtā tipa atrofisks gastrīts- atrofijas robeža nav izgājusi ārpus kuņģa mazā loka robežām, vaļējā tipa atrofisks gastrīts- atrofiskā robeža nav sastopama kuņģa mazajā lokā, bet ir jau izplatījusies uz kuņģa priekšējo un mugurējo sienu. (B) Gļotādas atrofijas robežas tiek sauktas par F līniju. (C) Gļotādas atrofisku izmaiņu progresija no kuņģa antrālās daļas uz korpusa daļu gar mazo loku. (Park et al., 2015)

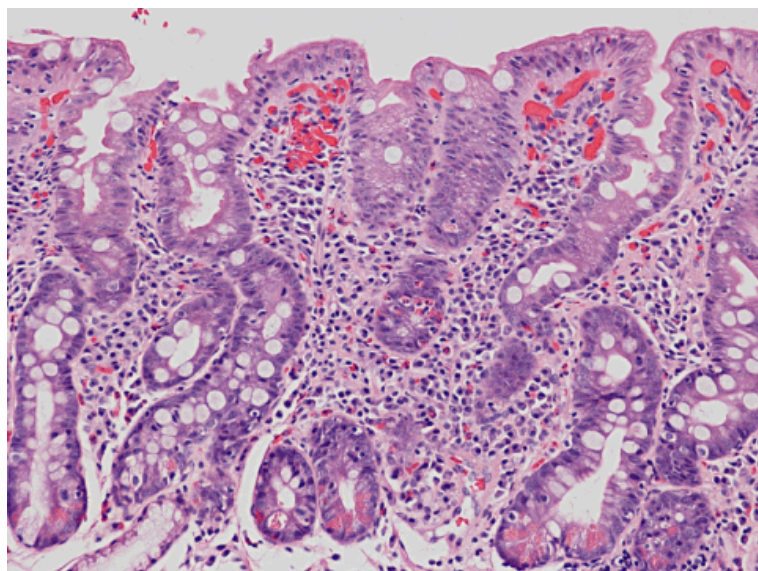
Atrofisks gastrīts ir asociēts ne tikai ar intestinālā tipa kuņģa vēzi, bet arī ar neiroendokrīniem kuņģa audzējiem. (Lage et al., 2016)

2.4. INTESTINĀLĀ METAPLĀZIJA

Intestināla metaplāzija rodas kuņģa gļotādas epiteliālo šūnu fenotipisku izmaiņu rezultātā- tā tiek aizstāta ar intestinālu fenotipu. Intestinālā metaplāzija tiek uzskatīta par progresējošu atrofijas stadiju, jo metaplastiskie dziedzeri aizstāj normālos dziedzerus un hronoloģiski metaplastiskie dziedzeri parādās pēc tam, kad normālie dziedzeri jau ir izzuduši. (Correa et al., 2012)

Pamatojoties uz morfoloģiju un enzīmu histoķīmiju, intestinālā metaplāzija tiek klasificēta 2 dažādos tipos: tievo zarnu jeb pilnīga un resno zarnu jeb nepilnīga intestinālā metaplāzija. Pilnīgai intestinālai metaplāzijai ir raksturīgas kausveida šūnas, kas izkļiedētas starp absorbējošiem enterocītiem ar eozinofilu citoplazmu (kas ekspresē pilnīgu gremošanas enzīmu komplektu, piemēram, saharāzi un trehalāzi) un "sukasveida" apmali, ko veido liels skaits apikāli izvietotu mikrobārktīņu, kas atvieglo sašķelto pārtikas produktu uzsūkšanos. Var novērot arī Paneta šūnas (9.attēls). (Correa et al., 2012)

Izmaiņas gļotādā nenotiek pēkšņi, bet gan pakāpeniskas progresijas rezultātā, par ko liecina izmaiņas mucīnu sekrēcijā. Neizmainītā kuņģa gļotādā virsmas mukocīti sekretē mucīnus ar lielu molekulāru masu, kas veido biezas gļotas, MUC5AC, un kakliņa mukocīti sintezē mucīnus ar mazāku molekulāro masu, līdz ar to mazāku viskozitāti, MUC6 (minētie mucīni ir pH neitrāli). Intestinālās metaplāzijas gadījumā gļotādā izdalās arī gelu veidojošais mucīns MUC2, kas ir raksturīgs tievo zarnu kausveida mukocītiem (pH 2,5). Šīs izmaiņas (samazināta MUC1, MUC5AC, MUC6 ekspresija un palielināta MUC2 ekspresija) ir diagnosticējamas pielietojot dažādas krāsošanas metodes atkarībā no substrāta pH pakāpei raksturīgām izmaiņām. (Correa et al., 2012) (Markovs, 2014)



9.attēls. Pilnīga intestināla metaplāzija. Kuņģa epitēlijs ir aizvietots ar tievo zarnu epitēliju-absorbējošie enterocīti ar eozinofilu citoplazmu un „sukasveida” apmali un starp tiem izkaisītas labi attīstītas kausveida šūnas un dziļāk- Paneta šūnas. (HE krāsojums, $\times 200$). (Correa et al., 2012)

Progresējot metaplastiskām izmaiņām kuņģa gļotādā, aptverot lielāku kuņģa platību, dažos gļotādas apvidos parādās citas fenotipiskas izmaiņas, kas ir raksturīgas resno zarnu gļotādas morfoloģijai un atbilstošu mucīnu izdarei. To sauc par nepilnīgu intestinālu metaplāziju, jo gremošanas enzīmu sintēze ir daļēji vai pilnīgi izzudusi- resno zarnu intestinālā metaplāzija. Nepilnīgas intestinālās metaplāzijas šūnas, tāpat kā resnās zarnas epiteliālās šūnas, neveido „sukasveida” apmali un mucīna granulas šūnās ir lielākā skaitā, dažāda izmēra un formas. Kuņģa biopsijas materiālā, kur konstatēta intestinālā metaplāzija, bieži ir sastopami gan pilnīgas, gan nepilnīgas intestinālās metaplāzijas apvidi (jaukta metaplāzija). (Correa et al., 2012)

Intestinālā metaplāzija kopumā tiek uzskatīta par ļaundabīga audzēja predisponējošu stāvokli, bet nepilnīga metaplāzija vai nepilnīgas metaplāzijas pārsvars jauktas metaplāzijas gadījumā norāda uz augstāku ļaundabīga audzēja attīstības risku. Pastāv uzskats, ka nepilnīga intestinālā metaplāzija ir displāzijas vieglā forma. Papildus šim metaplāzijas veidam, atrofisko vai metaplāzisko izmaiņu paplašināšanās ir vēl viens noteicošais faktors kuņģa vēža attīstības riskam. (Correa et al., 2012)

Literatūrā tiek aprakstīta arī cita veida intestinālā metaplāzija, kas zināma kā spazmolītiskā polipeptīda ekspresējošā metaplāzija (SPEM). Tai ir raksturīga trefoilfaktora 2 (agrāk- spazmolītiskā polipeptīda) ekspresija, kas saistīta ar kuņģa parietālo šūnu atrofiju, un

tiek aprakstīts, ka tā ir saistīta ar *Helicobacter pylori* infekciju un kuņģa vēža attīstību. Kaut arī "klasiskā" intestinālā metaplāzija parasti ir multifokāla vai plankumveida, SPEM parasti ir novērojams difūzā izvietojumā visā kuņģa korpusa daļā. Tomēr saikne starp SPEM un kuņģa vēzi joprojām nav līdz galam izpētīta. (Lage et al., 2016)

Ja gastrokopijas laikā, izmantojot šaurā spektra endoskopiju (*narrow band imaging (NBI)*), ir redzama tubuloviloza gļotāda ar neizmainītu vaskulāro komponenti, pastāv liela iespēja, ka, paņemot biopsijas paraugus histoloģiskai izmeklēšanai, šajā apvidū tiks diagnosticēta intestinālā metaplāzija. (10.attēls) Kombinācijā ar palielinošu endoskopiju, ir redzama smalka zili- balta gaismas līnija uz epitēlija virsmas krokām kuņģa intestinālās metaplāzijas gadījumā. Standarta endoskopijas laikā, skatoties gļotādu no neliela attāluma, attēls bieži vien kļūst neass un grūti izvērtējams, savukārt šaurā spektra NBI endoskopija nodrošina tuvu gļotādas izmaiņu apskati ar uzlabotu gļotādas attēla kontrastu, lai vieglāk tiktu pamanītas gļotādas izmaiņas. (Lage et al., 2016)



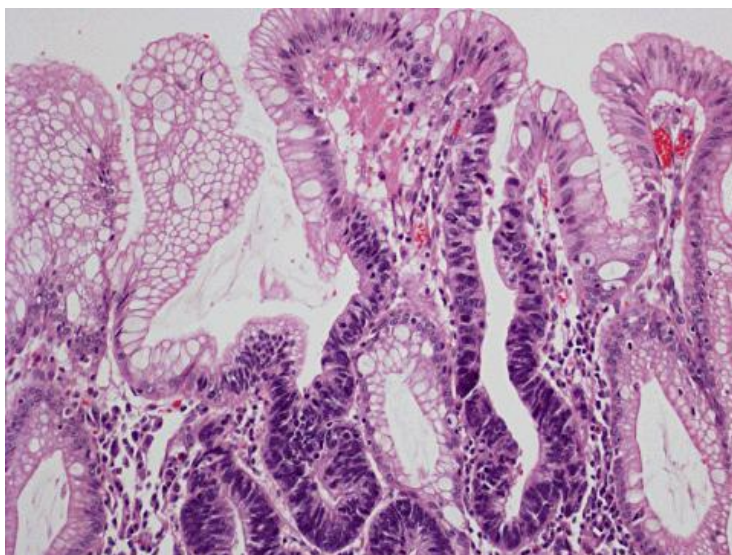
10.attēls. Fokāla metaplastiska kuņģa gļotāda ar tubulovilozu virsmas struktūru ar neizmainītu vaskulāro komponenti. Zilās gaismas režīmā viegli kontrastējas gļotādas sīkie asinsvadi. (Lage et al., 2016)

2.5. DISPLĀZIJA

Displāzijai, ko sauc arī par intraepitēliālu vai neinvazīvu neoplāziju, ir raksturīgs neoplastisks fenotips, gan attiecībā uz šūnu morfoloģiju, gan arhitektoniku. Displastiskajā epitēlijā ir palielināti, hiperhromi, pārpildīti kodoli, taču šūnas neiziet ārpus bazālās membrānas robežas (11.attēls). Mainās epitēlija dziedzeru arhitektonika- tie iegūst neregulāru formu, var novērot arī bifurkācijas un sazarošanos var veidoties pseidopapillas. Šīs izmaiņas

gļotādā var norādīt uz labi diferencētas displāzijas transformāciju uz slikti diferencētu. (Correa et al., 2012)

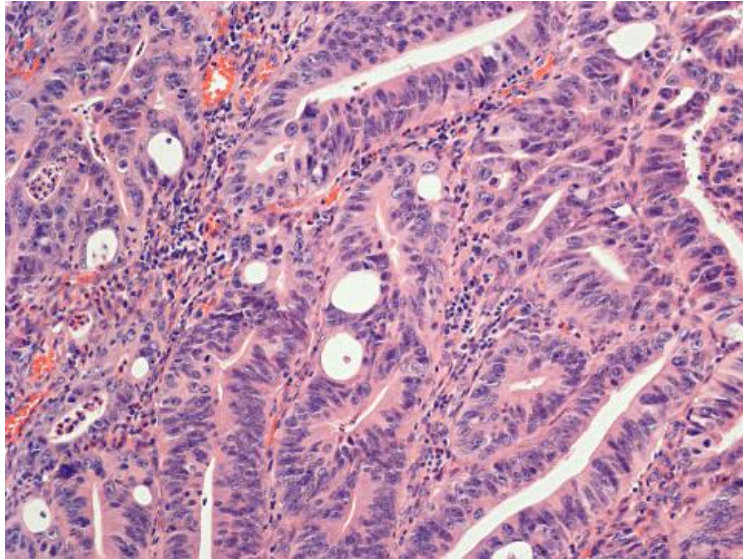
Displāzija tiek klasificēta kā augstas pakāpes vai zemas pakāpes atkarībā no kodola un šūnas arhitektonikas atipijas un dezorganizācijas pakāpes. Zemas pakāpes displāzija 0- 23% gadījumu progresē par kuņģa vēzi, bet augstas pakāpes displāzija 60–85% gadījumu progresē par kuņģa vēzi. (Lage et al., 2016)



11.attēls. Augstas pakāpes displāzija, kas veidojusies uz nepilnīgas intestinālās metaplāzijas fona. Displastiskajam epitēlijam ir palielināti, hiperhromi, pārblīvēti kodoli ar polaritātes zudumu, taču bazālā membrāna netiek šķērsota. (HE krāsojums, ×200). (Correa et al., 2012)

2.6. INVAZĪVĀ KARCINOMA

Iepriekšminētās pirmsvēža stadijas teorētiski var izskaidrot ar uzkrātajām DNS mutācijām, taču nākamajā kaskādes posmā neoplastiskās šūnas penterē apkārtesošo stromu, ko, savukārt, nevar izskaidrot ar DNS mutācijām. Šajā posmā neoplastiskām šūnām ir jāiegūst spēja degradēt stromālo matriksu, kas apņem šīs šūnas, lai spētu penterēt uz stromu (12.attēls). Lai tas notiktu, šīm šūnām ir nepieciešamas molekulas, kas spētu degradēt matriksu. Viena no šādām molekulām ir urokināzes plazminogēna aktivatora receptors. Nav skaidrs, kas izraisa urokināzes plazminogēna aktivatora receptora (uPAR) ekspresiju, taču *Helicobacter pylori* infekcija ir saistīta ar šādu ekspresiju kuņģa gļotādā. (Correa et al., 2012)



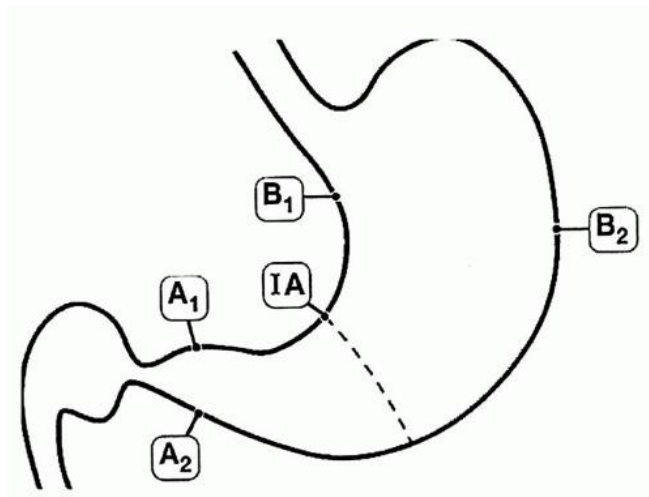
12.attēls. Intestinālā tipa adenokarcinoma. Audzēja šūnas tiek vienoti sakārtotas neregulāru dziedzeru struktūrās, kas infiltrē stromu (HE krāsojums, × 200). (Correa et al., 2012)

3. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU IZSEKOŠANAS STRATĒGIJA

3.1. SIDNEJAS KLASIFIKĀCIJA HRONISKA GASTRĪTA KLASIFICĒŠANAI

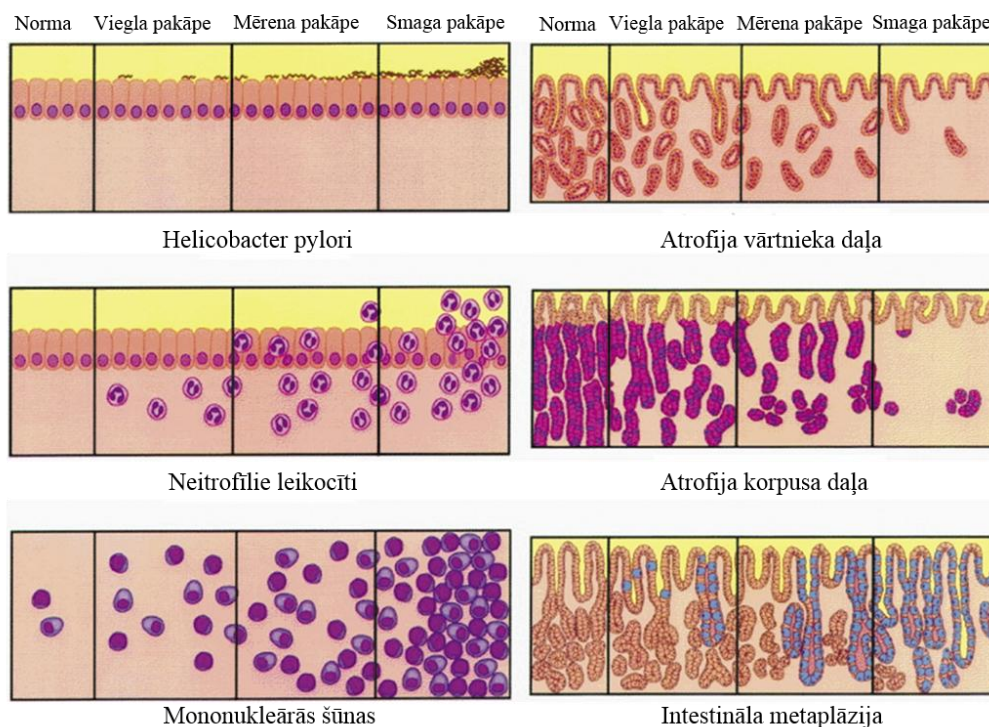
1990. gadā Pasaules Gastroenteroloģijas Kongresā Sidnejā (Austrālija) tika prezentēta gastrītu klasifikācijas sistēma „Sidnejas sistēma”, kas balstīta uz gastrīta etioloģiju, topogrāfiju un morfoloģiju. Taču, uzlabojot klasificēšanas nepilnības, 1994. tika izstrādāta „atjaunotā Sidnejas sistēma” *Helicobacter pylori* kongresā Hjūstonā (ASV), kas tika publicēta 1997. gadā. (Stolte et al., 2001)

Vadoties pēc atjaunotās „Sidnejas sistēmas”, endoskopijas kontrolē tiek paņemti pieci kuņģa gļotādas paraugi (13.attēls)- divi biopsijas paraugi no kuņģa antrālās daļas gļotādas 2- 3 cm attālumā no *antrum* (viens no kuņģa mazā loka (A1), viens no kuņģa lielā loka (A2)), divi- no korpusa daļas gļotādas (viens no lielā loka apmēram 8 cm attālumā no kardiācijas daļas (B2), viens no mazā loka apmēram 4 cm attālumā no leņķa daļas (B1)) un viens- no leņķa daļas gļotādas (IA)- gastrīta (t. sk. atrofiska gastrīta un intestinālās metaplāzijas) izvērtēšanai. (Stolte et al., 2001)



13.attēls. Kuņģa gļotādas paraugu ņemšanas shēma atbilstoši atjaunotai Sidnejas sistēmai. (“Stomach and Proximal Duodenum: Inflammatory and Miscellaneous Disorders | Abdominal Key,” 2016)

Šī sistēma ļauj vienoti un standartizēti paņemt kuņģa gļotādas paraugus endoskopijas laikā, kā arī izvērtēt gļotādas histoloģiju. Pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas pilnīgākai kuņģa gļotādas morfoloģiskai izvērtēšanai tiek rekomendēts noteikt *Helicobacter pylori* klātbūtni, hroniska iekaisuma klātbūtni, atrofijas un intestinālās metaplāzijas klātbūtni un neitrofilo leukocītu aktivitāti. Šo parametru izvērtējums atbilstoši kuņģa gļotādas bojājuma smaguma pakāpei notiek pēc vizuālā novērtējuma analoga skalas (14.attēls): 0- neizmainīta kuņģa gļotāda, 1- viegls kuņģa gļotādas bojājums, 2- mērens kuņģa gļotādas bojājums, 3- smags kuņģa gļotādas bojājums. (Carrasco- Avino et al., 2013)



Vārtņieka daļa- antrālā daļa

14. attēls. Vizuālā novērtējuma analoga skala pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas. Adaptēts no (Dixon, Genta et al., 1994)

Tomēr pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas izvērtēt konkrēta indivīda kuņģa vēža attīstīšanās risku ir diezgan sarežģīti.

3.2. OLGA (*OPERATIVE LINK FOR GASTRITIS ASSESSMENT*) STADIJU SISTĒMA ĢĻOTĀDAS ATROFIJAS STADIJU KLASIFICĒŠANAI





Lai uzlabotu kuņģa gļotādas atrofijas histoloģisku stadiju noteikšanu, 2005. gadā starptautiskā patologu un gastroenterologu grupa vienojās par gļotādas atrofijas stadiju klasifikāciju- OLGA stadiju sistēma. Ņemot vērā pieņēmumu, ka kuņģa vēža risks ir saistīts ar atrofijas pakāpi, intensitāti un apmēru, šī starptautiskā patologu un gastroenterologu grupa mēģināja kategorizēt progresēšanas risku no hroniska atrofiska gastrīta līdz kuņģa vēzim. (Lage et al., 2016)

OLGA stadiju sistēma organizē gastrīta histoloģiskos fenotipus pakāpeniski pieaugošā kuņģa vēža riska pakāpē no viszemākās (OLGA 0) līdz visaugstākai (OLGA IV). Kuņģa gļotādas atrofiska gastrīta stadiju izvērtēšana notiek balstoties uz vēža klasifikācijas piemēru, un tās formāts atspoguļo histoloģiskas izmaiņas kuņģa gļotādā- atrofija kā kuņģa

vēža riska marķieris-,bet morfoloģiskā izvērtēšana- balstoties uz hronisku hepatītu klasifikāciju (Desmet, Gerber et al. 1994). Papildus tam ir skaidri noteikts biopsijas paraugu ņemšanas protokols (kā ieteikts Sidnejas sistēmā), kas tiek uzskatīts par minimālo prasību gastrīta stadiju noteikšanai (1.tabula). (Rugge, Correa et al., 2008)

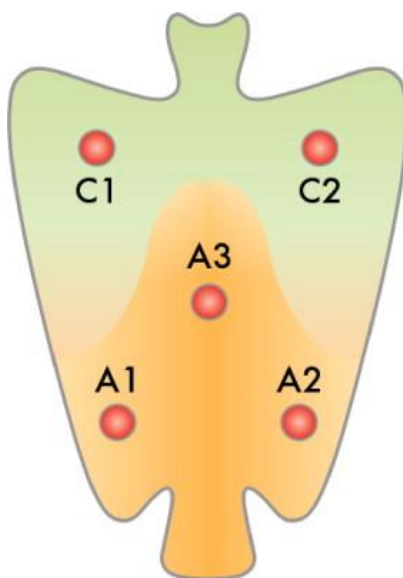
1. tabula. OLGA stadiju sadalījums

Atrofijas izvērtējums 0= nav atrofijas nevienā biopsijas paraugā, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 1= atrofija aizņem 1-30% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 2= atrofija aizņem 31-60% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 3= atrofija aizņem >60% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus		Kuņģa korpusa daļas biopsijas (Atrofijas pakāpe, kas ir noteikta pēc divām biopsijām, kas iegūtas no korpusa daļas gļotādas)			
		0	1	2	3
Kuņģa antrālās daļas biopsijas (ieskaitot kuņģa leņķa daļu) (Atrofijas pakāpe, kas ir noteikta pēc trīs biopsijām, kas iegūtas no antrālās un leņķa daļas gļotādas)	0	0	I	II	II
	1	I	I	II	III
	2	II	II	III	IV
	3	III	III	IV	IV

-  OLGA 0 –nav atrofijas / OLGA 1 –zema atrofijas pakāpe
-  OLGA II –mērena atrofijas pakāpe
-  OLGA III –augsta atrofijas pakāpe
-  OLGA IV –augsta atrofijas pakāpe

Atrofiska gastrīta stadiju veido atrofijas smaguma pakāpe atbilstoši kuņģa korpusa un antrālās daļas gļotādas paraugu histoloģiskam izvērtējumam kombinācijā ar topogrāfisko izplatību. (Rugge, Correa et al., 2008)

Pamatojoties uz pieņēmumu, ka atšķirīgs atrofijas apjoms un topogrāfiskais izvietojums ir saistīts ar atšķirīgu klīniski-bioloģisko stāvokli (attiecībā uz kuņģa vēža risku), atjaunotā Sidnejas sistēmā tika noteikts, ka dažādu gļotādas apvidu izpētei ir jāiegūst vairāki biopsijas paraugi. Starptautiskajā literatūrā ir norādītas rekomendācijas, ka jāanalizē gan korpusa, gan antrālās daļas gļotādu, kā arī leņķa daļas gļotādai ir būtiska nozīme agrīnākas atrofiskas- metaplastiskas transformācijas konstatēšanai. OLGA sistēmas rekomendācija (būtībā atbilst atjaunotajam Sidnejas sistēmas biopsiju protokolam) ir (vismaz) piecu biopsijas paraugu no: 1) distālās antrālās daļas lielā loka un mazā loka (A1-A2 = gļotādas sekretējošā kuņģa gļotādas daļa); 2) leņķa daļas mazā loka (A3), kur visbiežāk novērojamas agrīnās atrofiskās- metaplastiskās izmaiņas; un (3) proksimālās korpusa daļas (C1-C2 = kuņģa sulu sekretējošās gļotādas) priekšējās un mugurējās sienas (15. attēls (Rugge, Correa et al., 2008)



15.attēls. Kuņģa biopsijas paraugu ņemšanas protokola grafisks attēlojums. (Rugge, Correa et al., 2008)

3.3. ATROFIJAS PAKĀPES PIELĪDZINĀŠANA OLGA STADIJAI

OLGA sistēmā pacienti tiek iedalīti 5 stadijās (0- IV), stadijas pakāpe norāda uz pacienta individuālu kuņģa vēža attīstības risku.

Kad atrofijas smaguma pakāpes izvērtējums ir 0, tas nozīmē, ka nevienā no pieciem standartbiopsiju paraugiem nav atrofijas pazīmes, līdz ar to tā ir 0 stadija pēc OLGA sistēmas.

OLGA I ir zemākā atrofijas smaguma pakāpe. Vairumā gadījumu (īpaši pacientiem ar *Helicobacter pylori* infekciju) atrofiskie bojājumi tiek konstatēti tikai dažos biopsijas paraugos. *Helicobacter pylori* atradne ir ļoti būtisks faktors OLGA klasifikācijā. *Helicobacter pylori* var būt grūti (vai pat neiespējami) histoloģiski identificēt antrālās vai korpusa daļas līmenī pacientiem, kas lieto protonu sūkņu inhibitorus (PPI), jo tādā gadījumā kuņģa gļotādā ir sastopami šo medikamentu lietošanai raksturīgie bojājumi (polimorfi un limfoīdie infiltrāti), kas var liecināt par baktērijas klātbūtni pat, ja tas nav histoloģiski apstiprināts. Šādos gadījumos (neatkarīgi no stadijas) jāpievieno komentārs par aizdomām par etioloģiju ("aizdomas par *Helicobacter pylori* infekciju"). (Rugge, Correa et al., 2008)

OLGA II ir dažādu atrofijas smaguma pakāpju un dažādas tās lokalizācijas rezultāts. Atrofija var skart kuņģa skābi sekretējošu gļotādu, taču visbiežāk atrofiskie bojājumi ir sastopami gļotas sekretējošā gļotādā. Obligāti jāatzīmē, vai ir *Helicobacter pylori* (skatīt iepriekš). Šī stadija visbiežāk ir sastopama zema kuņģa vēža riska epidemioloģiskos reģionos. (Rugge, Correa et al., 2008)

OLGA III rezultējas no vismaz mērenas pakāpes atrofijas kuņģa sulu sekretējošā vai gļotas sekretējošā gļotādā. Atrofija visbiežāk tiek identificēta leņķa daļas paraugā, un vizizplatītākais histoloģiskais atrofiskās transformācijas apakštips ir metaplastiskais variants. Tāpat kā minēts iepriekš- obligāti jāatzīmē, vai ir *Helicobacter pylori*. Ja OLGA III tiek konstatēta pacientiem bez atrofijas (0 pēc vizuālā novērtējuma analoga skalas) gļotādas paraugos, ir jāapsver autoimūnā (korpusa daļas) atrofiskā gastrīta etioloģiskā hipotēze. Vairumā populāciju ar zemu kuņģa vēža risku OLGA III ir reti sastopama un var koeksistēt ar neinvazīvu neoplāziju vai invazīvu neoplastisku slimību. (Rugge, Correa et al., 2008)

OLGA IV norāda uz atrofiju gan kuņģa antrālajā, gan korpusa daļā, kas pēc būtības atbilst pan- atrofiskam gastrīta fenotipam. Pacientiem ar *Helicobacter pylori* infekciju plaša metaplastiska transformācija var traucēt histoloģisku baktērijas noteikšanu. Šī stadija ir reti sastopama zemas kuņģa vēža incidences reģionos. Sākotnējie dati liecina par saikni starp





OLGA III, IV un kuņģa vēzi, tāpēc endoskopiskajām uzraudzības programmām vajadzētu koncentrēties uz OLGA III- IV pacientiem. (Rugge, Correa et al., 2008)

3.4. OLGIM (*OPERATIVE LINK ON INTESTINAL METAPLASIA ASSESSMENT*) STADIJU SISTĒMA ĢĻOTĀDAS INTESTINĀLĀS METAPLĀZIJAS STADIJU KLASIFICĒŠANAI

Precīzākai pacientu individuālai kuņģa vēža attīstības riska noteikšanai, ja pacientam ir diagnosticēta kuņģa gļotādas intesināla metaplāzija, izmanto OLGIM sistēmu. OLGIM sistēmā analogiski OLGA sistēmai pacienti tiek iedalīti 5 stadijās (0- IV), stadijas pakāpe norāda uz pacienta individuālu kuņģa vēža attīstības risku. OLGIM sistēmā tiek izvērtēta intesinālās metaplāzijas pakāpe un intesinālās metaplāzijas topogrāfiskā izplatība (2.tabula). (Bass et al., 2014)

2. tabula. OLGIM stadiju sadalījums

Intesinālās metaplāzijas izvērtējums		Kuņģa korpusa daļas biopsijas			
		(Intesinālās metaplāzijas pakāpe, kas ir noteikta pēc divām biopsijām, kas iegūtas no korpusa daļas gļotādas)			
		0	1	2	3
Kuņģa antrālās daļas biopsijas (ieskaitot kuņģa leņķa daļu) (Intesinālās metaplāzijas pakāpe, kas ir noteikta pēc trīs biopsijām, kas iegūtas no antrālās un leņķa daļas gļotādas)	0	0	I	II	II
	1	I	I	II	III
	2	II	II	III	IV
	3	III	III	IV	IV

-  OLGIM 0 –nav intesinālās metaplāzijas / OLGIM I –zema intesinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM II –mērena intesinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM III –augsta intesinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM IV –augsta intesinālās metaplāzijas pakāpe

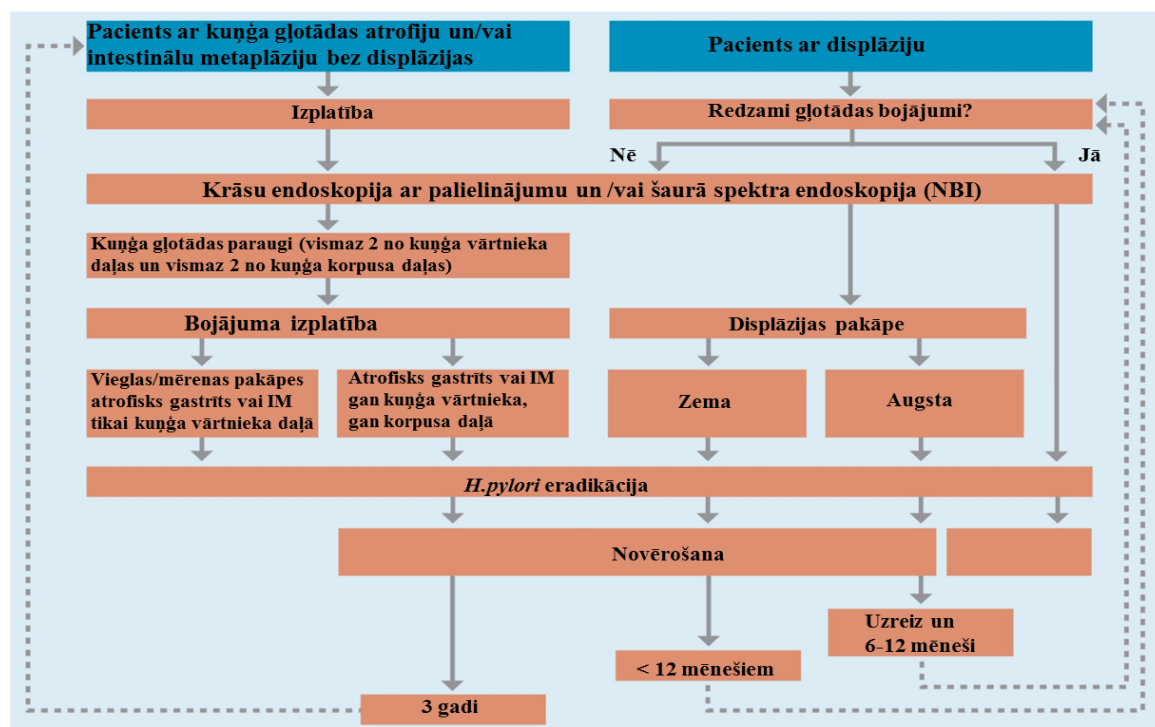
3.5. MAPS (*MANAGEMENT OF PRECANCEROUS CONDITIONS AND LESIONS IN THE STOMACH*) VADLĪNIJAS

Eiropas Gastrointestinālās Endoskopijas asociācijas (ESGE), Eiropas Helikobaktērijas pētniecības grupas (EHSO), Eiropas Patoloģijas asociācijas (ESP) un Portugāles Gastrointestinālās asociācijas (SPED) pārstāvji piedalījās uz pētījumiem balstītu vadlīniju par kuņģa pirmsvēža stāvokļu izsekošanas stratēģiju izveidošanā. Šo rekomendāciju izveides procesā 2011. gadā Porto (Portugāle) piedalījās multidisciplināra grupa, ko pārstāvēja speciālisti no 24 valstīm. Ieteikumos uzsvars tiek likts uz palielinātu vēža risku pacientiem ar kuņģa atrofiju un metaplāziju un nepieciešamību nodrošināt adekvātu stadijas noteikšanu augstas pakāpes displāzijas gadījumā, un tie koncentrējas uz ārstēšanas un uzraudzības indikācijām un metodēm. (Bass et al., 2014)

2012. gadā tika publicētas pirmās kuņģa pirmsvēža stāvokļu taktikas vadlīnijas-MAPS (*Management of precancerous conditions and lesions in the stomach*) vadlīnijas.

3.6. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU IZSEKOŠANAS STRATĒGIJA ATBILSTOŠI MAPS VADLĪNIJĀM

MAPS vadlīnijas precīzi nosaka izmeklēšanas taktiku (16. attēls) un endoskopiskās izsekošanas intervālus pacientiem ar kuņģa pirmsvēža stāvokļiem (3.tabula). Analizējot kuņģa leņķa daļas gļotādas paraugus, tie tiek ņemti vērā kā kuņģa antrālās daļas paraugi.



IM- intestināla metaplāzija

16.attēls. Kuņģa pirmsvēža stāvokļu izsekošanas shēma atbilstoši MAPS vadlīnijām. (Adaptēts no MAPS vadlīnijām)

Kuņģa gļotādas atrofijas un intestinālās metaplāzijas gastrīta stadiju novērtēšanai tiek izmantotas OLGA un OLGIM klasifikāciju sistēmas. Vairāki pētījumi liecina, par OLGA 0, I, II zemu saistību ar kuņģa vēzi un OLGA stadijas III, IV paaugstinātu saistību ar kuņģa vēža risku. (Bass et al., 2014)

Pasaulē tiek ieteikta intestinālās metaplāzijas subtipēšana, lai stratificētu pacientus ņemot vērā kuņģa vēža attīstības risku. Intestinālās metaplāzijas skartā gļotāda tiek krāsota ar augstvērtīgās dzelzs diamīnu/ alciānzilo (*high iron diamine- HID/ Alcian blue- AB*), lai histoloģiski un histoķīmiski noteiktu, kādu mucīnu tipu- neitrālus mucīnus, sialomucīnus vai sulfomucīnus- izdala gļotāda. (El-Zimaity et al., 2001)

Histoķīmiskā intestinālās metaplāzijas subtipēšana pamatā balstās uz metaplastisko šūnu līdzību tievās zarnas epitēlijam (pilnīga metaplāzija) vai resnās zarnas epitēlijam (nepilnīga metaplāzija) un sialomucīnu vai sulfomucīnu saturu intestinalizētā epitēlijā (ņemot vērā gan kausveida mukocītus, gan absorbētīvās šūnas jeb enterocītus). I tipa intestinālā metaplāzija- kausveida mukocīti sekretē tikai sialomucīnus- tiek saukta arī par pilnīgu metaplāziju. II tipa intestinālā metaplāzija- kausveida mukocīti sekretē gan sialomucīnus, gan sulfomucīnus- tiek saukta par nepilnīgu metaplāziju. III tipa intestinālā metaplāzija- kausveida mukocīti un cilindriskais epitēlijs satur tikai sulfomucīnus- arī tiek saukta par nepilnīgu metaplāziju. (Rugge, Fassan et al., 2011)

II un III tipa intestinālā metaplāzija tiek vairāk saistītas ar kuņģa vēža attīstības risku nekā I tips. Tiek novērota saistība OLGA stadijām un intestinālās metaplāzijas histoķīmiskiem fenotipiem. Tievo zarnu jeb I tipa (pilnīga) intestinālā metaplāzija prevalē zema riska atrofijas stadijām (OLGA I, II), savukārt augsta riska atrofijas stadijas (OLGA III, IV) tiek asociētas ar II un III tipa intestinālo metaplāziju. Ir izpētīts, ka kuņģa gļotādas metaplastiskas izmaiņas sākas ar sialomucīnu- predominantu (I tipa) intestinālu metaplāziju un pārveidojas uz mazāk diferencētu (II un III tipa) intestinālās metaplāzijas fenotipu. (Rugge, Fassan et al., 2011)

Ikdienā intestinālās metaplāzijas subtipēšanu izmanto reti- histoķīmiskā krāsošana ir dārga, laiktīlpīga un potenciāli bīstama, jo saistīta ar toksisku krāsvielu izmantošanu. (Rugge, Fassan et al., 2011)

3.tabula. Kuņģa gļotādas pirmsvēža stāvokļu novērošanas intervāli.

<i>Kuņģa gļotādas histoloģiskās izmaiņas</i>	<i>Novērošanas intervāls</i>
1. Smagas pakāpes displāzija	1) uzreiz: 1 mēneša laikā 2) ja atkārtoti smagas pakāpes displāzija (tajā pašā paraugā) pēc 6 mēnešiem 3) ja otrreiz atkārtoti smagas pakāpes displāzija (tajā pašā paraugā) pēc 12 mēnešiem
2. Vieglas pakāpes displāzija	1 gads
3. Neskaidrs (šaubīgs) uz displāziju (<i>indefinite for dysplasia</i>)	1 gads
4. OLGA III-IV	Ik pēc 3 gadiem
5. OLGIM III-IV	Ik pēc 3 gadiem
6. Izplatīta intestināla metaplāzija jebkuras pakāpes (vismaz (+) gan kuņģa antrālajā un/vai leņķa daļā, gan korpusa daļā) (neiekļaujot OLGIM III-IV)	Ik pēc 3 gadiem
7. Izplatīta mērenas un/vai izteiktas pakāpes atrofija: (vismaz (++) gan kuņģa antrālajā un/vai leņķa daļā, gan korpusa daļā) (neiekļaujot OLGA III-IV)	Ik pēc 3 gadiem
8. Izolēta tikai korpusa daļas (mērenas ++ un izteiktas +++ pakāpes) intestināla metaplāzija vai atrofija	Ik pēc 3 gadiem
9. Nepilna intestināla metaplāzija (III tips) jebkurā no biopsijas paraugiem	Ik pēc 3 gadiem
10. Nepilna intestināla metaplāzija (II tips) jebkurā no biopsijas paraugiem	Ik pēc 3 gadiem
Atrofija +/++ tikai antrālajā un/vai leņķa daļā	Nav jānovēro
Intestinālā metaplāzija (neiekļaujot nepilnu intestinālu metaplāziju II un/vai III tips) +/++ tikai antrālajā un/vai leņķa daļā	Nav jānovēro

3. tabulas interpretācija- pirmsvēža stāvokļu izplatība, kas pakļaujas dinamiskai izsekošanai:

1. Displāzija:

- Smagas (augstas) pakāpes
- Vieglas (zemas) pakāpes
- Neskaidrs (šaubīgs) uz displāziju (*indefinite for dysplasia*)

2. Augsta riska gastrīts atbilstoši OLGIM klasifikācijas sistēmai:

- OLGIM III
- OLGIM IV

3. Augsta riska gastrīts atbilstoši OLGA klasifikācijas sistēmai:

- OLGA III
- OLGA IV

4. Izplatīta intestināla metaplāzija jebkuras pakāpes (vismaz (+) gan kuņģa antrālajā un/ vai leņķa daļā, gan korpusa daļā), neiekļaujot OLGIM III/ IV

5. Izplatīta mērenas pakāpes atrofija (vismaz (++) gan kuņģa korpusa, gan antrālajā un/ vai leņķa daļā), neiekļaujot OLGA III/ IV

6. Izolēta tikai korpusa daļas (mērenas (++) un augstas (+++) pakāpes) intestināla metaplāzija vai atrofija

7. Nepilna intestināla metaplāzija (II un/ vai III tips) jebkurā no biopsijas paraugiem pēc HID-AB krāsojuma

- Intestinālā metaplāzija- II tips
- Intestinālā metaplāzija – III tips.

Pirmsvēža stāvokļu izplatība, kuriem nav nepieciešama dinamiska izsekošana:

1. Atofija (viegla (+) vai mērena (++)) tikai kuņģa antrālajā un/ vai leņķa daļā

2. Intestināla metaplāzija (neiekļaujot nepilnu intestinālu metaplāziju II un/ vai III tips) (viegla (+) vai mērena (++)) tikai kuņģa antrālajā un/ vai leņķa daļā.

4. MATERIĀLI UN METODEDES

Darbs tika izstrādāts uz LU Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta un Gremošanas slimību centra GASTRO datu bāzes. Darbs noritēja ievērojot zinātnisko pētījumu ētikas prasības (ētikas komitejas atļauju kopijas Nr. 18-A/16).

4.1. PĒTĪJUMA DALĪBNIEKU DATI

Pētījumā tika izmantoti pacientu, kuriem Gremošanas slimību centrā GASTRO un tā filiālē Latvijas Onkoloģijas centrā 2013., 2014. un 2015. gadā veica augšējās endoskopijas, dati-2013. gada 227 pacientu dati, 2014. gada 349 pacientu dati un 2015. gada 406 pacientu dati. Atkārtoti izmeklēto pacientu dati tika izmantoti arī no 2017. gada- 80 pacientiem- un 2018. gada- 15 pacientiem.

Retrospektīvi tika iegūti dati no „Ārsta birojs” datubāzes.

Pētījumā tika izmantoti dati par pacientu vecumu, dzimumu, biopsijas materiāla ņemšanas laiku, kā arī augšējās endoskopijas izmeklējuma rezultātā iegūtie dati par biopsijas materiāla lokalizāciju kuņģī, iegūto biopsijas materiālu skaitu un gastroenterologa-endoskopista slēdzienu.

Pētījumā izmantoti arī kuņģa morfoloģiskās izmeklēšanas dati biopsijas materiāla mikroskopēšanas rezultātā, izmantojot atjaunotās Sidnejas sistēmas vizuāli analogo skalu, iegūtu aprakstu, kas sevī iekļauj informāciju par iegūtā biopsijas materiālā lokalizāciju, atrofijas, intestinālās metaplāzijas esamību un pakāpi (novērtējums: „-”, „+”, „++”, „+++”), displāzijas esamību un pakāpi (novērtējums: „nav”, „viegla”, „smaga”) un *H.pylori* esamību (novērtējums: „-”, „+”, „++”, „+++”). Preparāti tika histoloģiski izmeklēti, izmantojot hematoksilīna un eozīna krāsojumu, kā arī papildus specifisku histoķīmisku krāsošanas metodi- Gimzas krāsojumu.

4.2. PĒTĪJUMA DALĪBNIEKU GRUPAS

Pētījumā tika analizēti tie pacienti, kuriem biopsiju materiāls tika ņemts atbilstoši MAPS Eiropas pirmsvēža stāvokļu taktikas vadlīnijām (*MAPS – Management of precancerous conditions and lesions in the stomach*), kas ir vismaz 4- 5 biopsiju paraugi, iekļaujot gan kuņģa korpusa (*corpus*) daļas, gan kuņģa vārtņieka/ antrālās (*antrum*) daļas biopsijas.

Attiecīgi šiem pacientiem kuņģa gļotādas stāvoklis tika izvērtēts pēc OLGA un OLGIM histoloģiskās stadiju sistēmas (skat. 1., 2. tabulu). Savukārt, pacienti, kuriem tika konstatētas displastiskas izmaiņas kuņģa gļotādā, tika iekļauti pētījumā un analizēti neatkarīgi no biopsiju paraugu skaita.

Analizējot gļotādas paraugus pēc OLGA, OLGIM un displastiskām izmaiņām atkārtoti izsekotiem pacientiem, leņķa daļas biopsijas tika ņemtas vērā kā antrālās daļas paraugi.

1. tabula. OLGA stadiju sadalījums

Atrofijas izvērtējums 0= nav atrofijas nevienā biopsijas paraugā, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 1= atrofija aizņem 1-30% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 2= atrofija aizņem 31-60% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus 3= atrofija aizņem >60% biopsijas paraugos, kas ņemti no viena un tā paša kuņģa apvidus		Kuņģa korpusa daļas biopsijas (Atrofijas pakāpe, kas ir noteikta pēc divām biopsijām, kas iegūtas no korpusa daļas gļotādas)			
		0	1	2	3
Kuņģa antrālās daļas biopsijas (ieskaitot kuņģa leņķa daļu) (Atrofijas pakāpe, kas ir noteikta pēc trīs biopsijām, kas iegūtas no antrālās un leņķa daļas gļotādas)	0	0	I	II	II
	1	I	I	II	III
	2	II	II	III	IV
	3	III	III	IV	IV



OLGA 0 –nav atrofijas / OLGA 1 –zema atrofijas pakāpe



OLGA II –mērena atrofijas pakāpe







OLGA III –augsta atrofijas pakāpe



OLGA IV –augsta atrofijas pakāpe

2. tabula. OLGIM stadiju sadalījums

Intestinālās metaplāzijas izvērtējums		Kuņģa korpusa daļas biopsijas			
		(Intestinālās metaplāzijas pakāpe, kas ir noteikta pēc divām biopsijām, kas iegūtas no korpusa daļas gļotādas)			
		0	1	2	3
Kuņģa antrālās daļas biopsijas (ieskaitot kuņģa leņķa daļu) (Intestinālās metaplāzijas pakāpe, kas ir noteikta pēc trīs biopsijām, kas iegūtas no antrālās un leņķa daļas gļotādas)	0	0	I	II	II
	1	I	I	II	III
	2	II	II	III	IV
	3	III	III	IV	IV

-  OLGIM 0 –nav intestinālās metaplāzijas / OLGIM 1 –zema intestinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM II –mērena intestinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM III –augsta intestinālās metaplāzijas pakāpe
-  OLGIM IV –augsta intestinālās metaplāzijas pakāpe

Balstoties uz noteikto OLGA, OLGIM stadiju un displāzijas esamības un smaguma izvērtējumu, pacienti tika iedalīti 4 riska grupās- „zems”, „mērens”, „augsts”, „ļoti augsts”-, kas norāda uz iespējamu kuņģa ļaundabīga audzēja attīstības riska pakāpi.

4.tabula. Pacientu iedalījums riska grupā, balstoties uz kuņģa gļotādas biopsijas paraugu izvērtējumu.

Riska grupa	Riska grupas raksturojums
Ļoti augsts risks	<ul style="list-style-type: none"> • Smaga (augstas pakāpes) displāzija • Viegla (zemas pakāpes displāzija)
Augsts risks	<ul style="list-style-type: none"> • OLGA III, IV • OLGIM III, IV
Mērens risks	<ul style="list-style-type: none"> • OLGIM I <ul style="list-style-type: none"> ○ ja izvērtējums korpusa daļā „+” un antrālajā vai leņķa daļā „+” vai „++” ○ ja izvērtējums tikai korpusa daļā „++” vai „+++” • OLGIM II <ul style="list-style-type: none"> ○ ja izvērtējums korpusa daļā „++” un antrālajā vai leņķa daļā „+” vai „-” ○ ja izvērtējums tikai korpusa daļā „++”
Zems risks	<ul style="list-style-type: none"> • OLGA 0, I, II <ul style="list-style-type: none"> ○ ja izvērtējums korpusa daļā „+” un antrālajā vai leņķa daļā „++” ○ ja izvērtējums tikai antrālajā vai leņķa daļā „++” • OLGIM 0, I, II <ul style="list-style-type: none"> ○ ja izvērtējums tikai antrālajā vai leņķa daļā „++”

Pacienti tika iedalīti 6 vecuma grupās: “<40”, “40-50”, “50-60”, “60-70”, “70-80” un “80+” gadi.

4.3. DATU APSTRĀDE UN STATISTISKĀ ANALĪZE

Iegūtie dati tika apkopoti MS Excel 2010 programmā;

Datu apstrāde notika MS Excel 2010 programmā;

Statistiskā datu analīze notika MS Excel 2010 un IBM SPSS 22.0 programmās;

Grafiki tika veidoti MS Excel 2010 un IBM SPSS 22.0 programmās;

Tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes, t.i., pacientu skaiti dažādos šķēlumos un grupējumos aprakstīti absolūtos skaitļos un procentuāli attiecībā pret dažādu grupu kopskaitiem;

Kopumā tika iegūti dati par pacientiem laika periodā no 2013. līdz 2018. gadam. Dati tika iedalīti divās atsevišķās grupās – pacienti, kuriem ir bijis tikai viens izmeklējums un pacienti, kuriem tika veikts atkārtots izmeklējums. Attiecīgi dati par katru no minētajām grupām tika apkopoti atsevišķās Microsoft Excel lapās. Dati par pacientiem, kuriem ir bijis tikai viens izmeklējums, ir no 2013. līdz 2015. gadam, taču dati par pacientiem, kuriem tika veikts atkārtots izmeklējums, ir no 2013. līdz 2018. gadam. Programmā Microsoft Excel tika veikta arī datu kārtošana, tabulu veidošana, kā arī diagrammu veidošana.

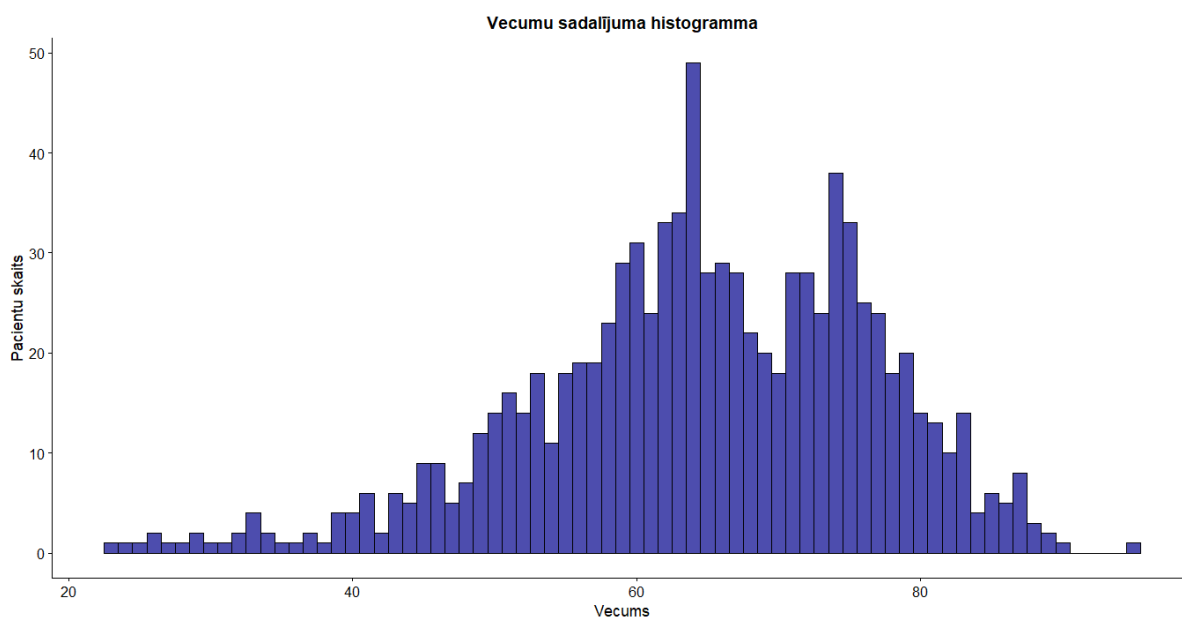
Pacientu vecuma sadalījums tika pārbaudīts ar Kolmogorova – Smirnova testu, kas uzrādīja, ka dati neatbilst normālam sadalījumam, tāpēc tika izveidota vecuma histogramma, pēc kuras tika provizoriski izdalītas vecuma grupas, kurās tālāk grupēt rezultātus.

Dažādu grupu salīdzinājumam - vai sievietēm/vīriešiem un vai dažādām vecuma grupām atšķiras atrofijas, intestinālās metaplāzijas un displāzijas riski, tika izmantots Hī kvadrāta tests. Hī kvadrāta testa nulles hipotēze apgalvo, ka divi mainīgie ir neatkarīgi. Pie vērtības $p < 0,05$ tiek apgalvots, ka nulles hipotēze tiek noraidīta un viens mainīgais ir atkarīgs no otra (šajā gadījumā – atrofijas, intestinālās metaplāzijas un displāzijas smaguma pakāpes atkarība no dzimuma/vecuma).

5. REZULTĀTI

5.1. UZ ENDOSKOPIJU NOSŪTĪTO INDIVĪDU RAKSTUROJUMS

Pētījumā tika iekļauti 909 pacientu dati, kuriem veikts endoskopisks izmeklējums laika posmā no 2013. līdz 2015. gadam, tajā skaitā 608 sievietes (66,9%) un 301 vīrietis (33,1%), tātad vīriešu ir divreiz mazāk kā sieviešu. Pacientu vecuma mediāna - 65 gadi (intervāls 23 - 95). Lai izveidotu pacientu vecuma sadalījumu provizoriskās vecuma grupās, tika izmantota histogramma (5.attēls).



17.attēls. Vecuma sadalījuma histogramma.

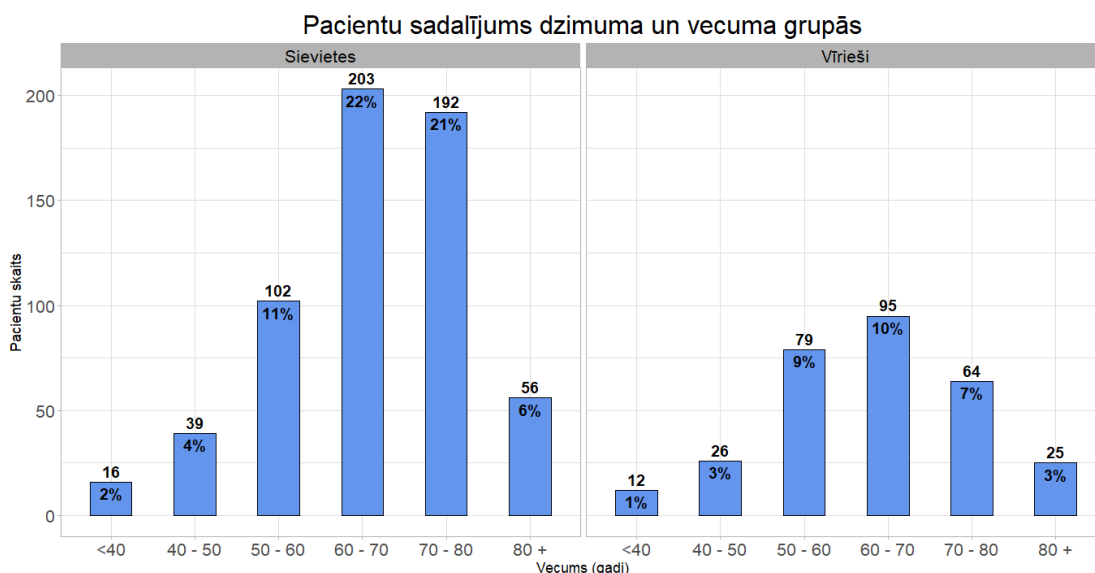
Aplūkojot vecuma sadalījumu (17. attēls) tika izveidotas sekojošas vecuma grupas: “<40”, “40-50”, “50-60”, “60-70”, “70-80” un “80+”. Grupu ietvaros tiek iekļauta intervāla kreisā puse un netiek iekļauta labā puse, t.i., ja pacients ir 40 gadus vecs, tad atbilstošā vecuma grupa ir “40-50” un, ja pacients ir 50 gadus vecs, tad atbilstošā vecuma grupa ir “50-60”.

Izmantojot šo sadalījumu, tiek aplūkots pacientu skaits procentuāli un absolūtos skaitļos atbilstoši izdalītajām grupām (5.tabula).

5.tabula. Pacientu sadalījums procentuāli un absolūtos skaitļos atbilstoši dzimuma un vecuma grupai.

Dzimums	Vecums	<40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 +	Kopā
Sieviešu skaits		16	39	102	203	192	56	608
Sieviešu daļa (%) no visa pacientu skaita		1.8%	4.3%	11.2%	22.3%	21.1%	6.2%	66.9%
Sieviešu daļa (%) no kopējā sieviešu skaita		2.6%	6.4%	16.8%	33.4%	31.6%	9.2%	100.0%
Sieviešu daļa (%) no konkrētās vecuma grupas kopējā pacientu skaita		57.1%	60.0%	56.4%	68.1%	75.0%	69.1%	66.9%
Vīriešu skaits		12	26	79	95	64	25	301
Vīriešu daļa (%) no visa pacientu skaita		1.3%	2.9%	8.7%	10.5%	7.0%	2.8%	33.1%
Vīriešu daļa (%) no kopējā vīriešu skaita		4.0%	8.6%	26.2%	31.6%	21.3%	8.3%	100.0%
Vīriešu daļa (%) no konkrētās vecuma grupas kopējā pacientu skaita		42.9%	40.0%	43.6%	31.9%	25.0%	30.9%	33.1%
Kopējais pacientu skaits		28	65	181	298	256	81	909

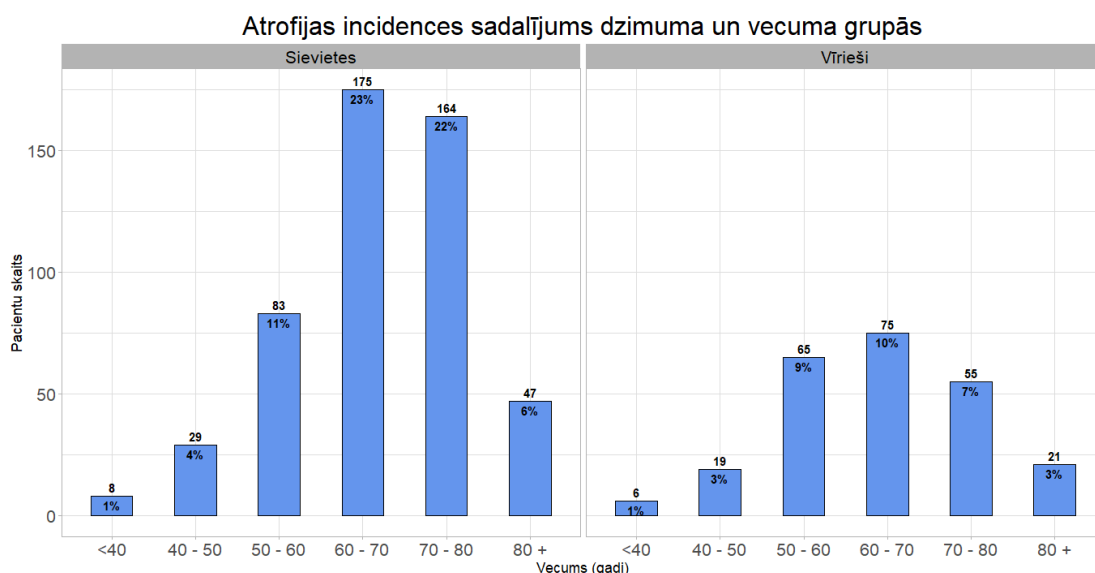
Kā redzams 5.tabulā, no visiem izsekotajiem pacientiem lielāko pacientu skaitu sastāda sievietes vecumā no 60 līdz 70 gadiem (22,3%), sievietes vecumā no 70 līdz 80 gadiem (21,1%) un sievietes vecumā no 50 līdz 60 gadiem (11,2%). Trīs iepriekšminētās pacientu grupas kopā sastāda 497 pacientus jeb 54,7% no pacientu kopskaita. Ceturtā skaitliski (un procentuāli) lielākā grupa ir vīrieši vecumā no 60 līdz 70 gadu vecumam (10,5%). Viegļākai dzimumu un vecuma grupu sadalījuma pārskatīšanai skatīt 18. attēlu.



18. attēls. Pacientu sadalījums dzimuma un vecuma grupās.

5.2. ATROFIJAS IZPLATĪBA PĒTĪJUMĀ IEKĻAUTO PACIENTU GRUPĀ

No visiem pirmreizēji izmeklētiem pacientiem- 909 pacientiem- kuņģa gļotādas atrofija tika konstatēta 747 pacientiem jeb 82.2%. No šiem pacientiem 506 (67,7%) bija sievietes un 241 (32,3%) - vīrieši. Zemāk redzamajā attēlā (19.attēls) ir redzams sīkāks iedalījums pēc dzimuma un vecuma, kā arī procentuālais īpatsvars no visiem konkrēto grupu pacientiem.



19. attēls. Atrofijas incidences sadalījums dzimuma un vecuma grupās.

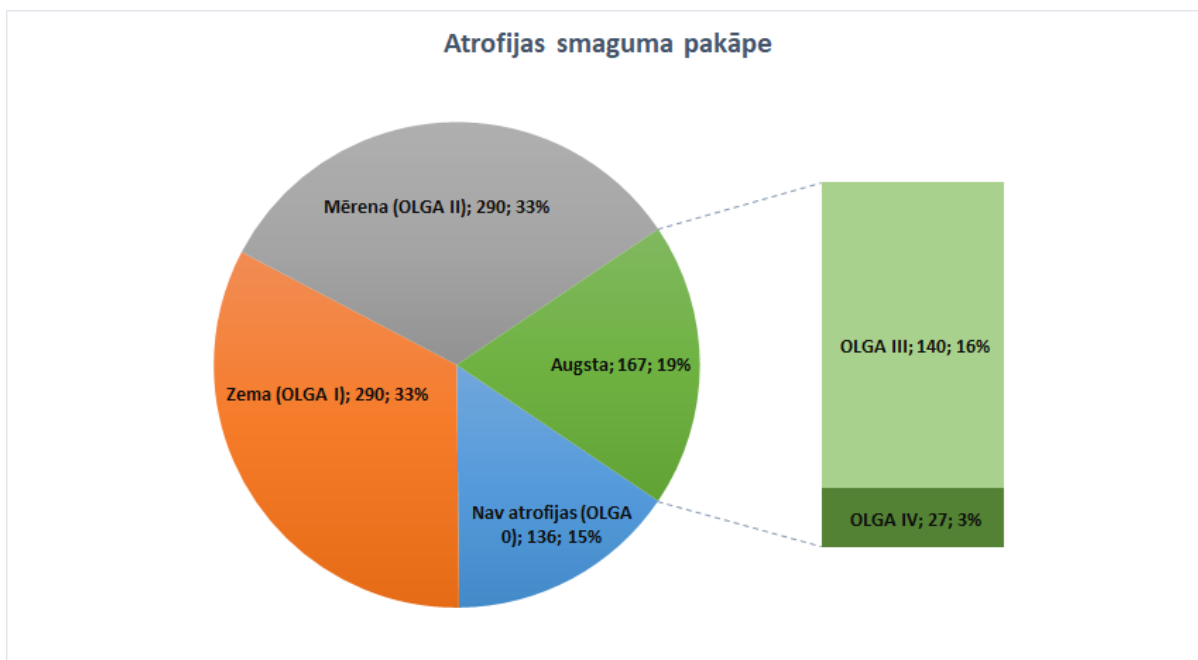
Kā redzams, lielāko pacientu skaitu ar diagnosticētu kuņģa gļotādas atrofiju sastāda sievietes vecumā no 60 līdz 70 gadiem - 175 (23,4%), sievietes vecumā no 70 līdz 80 gadiem - 164 (22,0%) un sievietes vecumā no 50 līdz 60 gadiem - 83 (11,1%).

Taču, ja aplūko to, kādu daļu no kopējā konkrētās vecuma un dzimuma grupas pacientu skaita sastāda pacienti ar diagnosticētu kuņģa gļotādas atrofiju (6.tabula), tad lielāko daļu sastāda sievietes vecumā no 60 līdz 70 gadiem (86,2% no visām šīs vecuma grupas sievietēm), vīrieši vecumā no 70 līdz 80 gadiem (85,9% no visiem šīs vecuma grupas vīriešiem) un sievietes vecumā no 70 līdz 80 gadiem (85,4% no visiem apakšgrupas pacientiem). Pārējās grupās, kas ir vecākas par 40 gadiem, kopējais pacientu skaits, kam ir atrofija no visiem konkrēto grupu pacientiem ir robežās no 73,1% līdz 84,0%.

6.tabula. Pacientu ar kuņģa gļotādas atrofiju sadalījums procentuāli un absolūtos skaitļos atbilstoši dzimuma un vecuma grupai.

Dzimums	Vecums	<40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 +	Kopā
Sievietes		8	29	83	175	164	47	506
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem		0.9%	3.2%	9.1%	19.3%	18.0%	5.2%	55.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visām sievietēm		1.3%	4.8%	13.7%	28.8%	27.0%	7.7%	83.2%
Apakšgrupas daļa (%) no visām konkrētās vecuma grupas sievietēm		50.0%	74.4%	81.4%	86.2%	85.4%	83.9%	83.2%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem, kam konstatēta atrofija		57.1%	60.4%	56.1%	70.0%	74.9%	69.1%	67.7%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta atrofija		1.1%	3.9%	11.1%	23.4%	22.0%	6.3%	67.7%
Vīrieši		6	19	65	75	55	21	241
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem		0.7%	2.1%	7.2%	8.3%	6.1%	2.3%	26.5%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem vīriešiem		2.0%	6.3%	21.6%	24.9%	18.3%	7.0%	80.1%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem konkrētās vecuma grupas vīriešiem		50.0%	73.1%	82.3%	78.9%	85.9%	84.0%	80.1%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem		42.9%	39.6%	43.9%	30.0%	25.1%	30.9%	32.3%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta atrofija		0.8%	2.5%	8.7%	10.0%	7.4%	2.8%	32.3%
Kopējais pacientu skaits, kam diagnosticēta atrofija		14	48	148	250	219	68	747

No visiem izmeklētajiem pacientiem atrofija netika konstatēta (OLGA 0) 136 pacientiem jeb 15%. Augsta atrofijas smaguma pakāpe (OLGA III vai OLGA IV) tika konstatēta 167 pacientiem jeb 19%. Atrofijas smaguma pakāpju sadalījums labāk atspoguļots 20.attēlā.



20. attēls. Pacientu sadalījums pēc atrofijas smaguma pakāpes.

Veicot HĪ- kvadrāta testu, lai pārbaudītu atrofijas smaguma pakāpi atkarībā no dzimuma un vecuma grupas, tika iegūti sekojoši rezultāti: atrofijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma ($\chi^2=10,67$ un $p=0,0137$) (7.tabula) un atrofijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma grupas ($\chi^2=36,41$ un $p=0,0015$) (8.tabula).

7.tabula. Atrofijas smaguma pakāpju sadalījums dzimumu grupās.

Dzimums	Nav atrofijas	Zema	Mērena	Augsta
Sievietes	15%	30%	36%	18%
Vīrieši	17%	38%	26%	20%

7.tabulā atspoguļots, ka vīriešu grupā visbiežāk sastopamā ir zemas pakāpes kuņģa gļotādas atrofija- vairāk kā trešdaļai jeb 38% vīriešu. Savukārt sieviešu grupā visbiežāk sastopamā ir mērenas pakāpes atrofija- vairāk kā trešdaļai jeb 36% sieviešu. Otra sastopamākā

kuņģa gļotādas atrofijas pakāpe vīriešu grupā- mērena -26% jeb nedaudz vairāk kā ceturtdaļai, bet sieviešu grupā- zema- 30% jeb gandrīz trešdaļai.

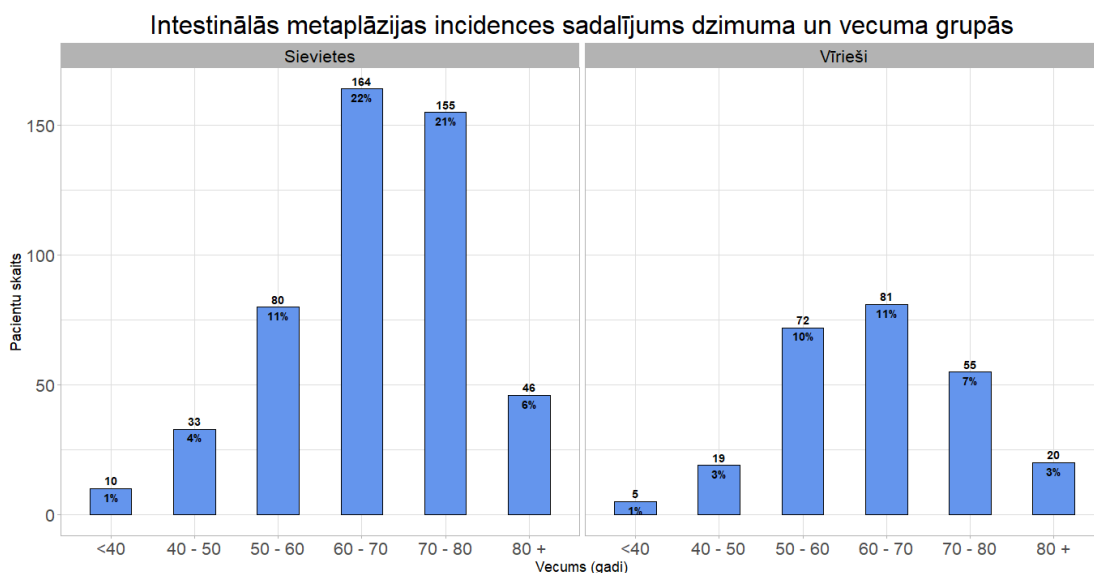
8.tabula. Atrofijas smaguma pakāpju sadalījums vecumu grupās.

Vecuma grupa	Nav atrofijas	Zema	Mērena	Augsta
<40	46%	19%	31%	4%
40 - 50	24%	24%	33%	19%
50 - 60	17%	32%	31%	20%
60 - 70	13%	34%	32%	20%
70 - 80	11%	38%	34%	17%
80 +	14%	24%	37%	25%

8. tabulā atspoguļotas atrofijas smaguma pakāpes sadalījumā pa vecuma grupām. Kā minēts iepriekš, smaguma pakāpes ir statistiski nozīmīgi atšķirīgas dažādās vecuma grupās, ko var redzēt pēc dažādiem procentuālajiem sadalījumiem smaguma pakāpēm 8. tabulā. Pēc vecuma jaunāko pacientu grupā „<40” -46% nav konstatēta atrofija, savukārt „70- 80” gadu vecuma grupā tikai 11% nav atrofijas. Augsta atrofijas pakāpe ir konstatēta ceturtdaļai (25%) pacientu no visvecākā gadagājuma grupas „80+”, savukārt šī pati atrofijas pakāpe ir konstatēta tikai 4% jaunākā gadagājuma pacientiem vecuma grupā „<40”.

5.3. INTESTINĀLĀS METAPLĀZIJAS IZPLATĪBA PĒTĪJUMĀ IEKĻAUTO PACIENTU GRUPĀ

No visiem pacientiem intestinālā metaplāzija tika konstatēta 740 pacientiem jeb 81,4%. No šiem pacientiem 488 (65,9%) bija sievietes un 252 (34,1%) – vīrieši. Zemāk redzamajā attēlā (21.attēls) ir atspoguļots sīkāks ar intestinālo metaplāziju diagnosticēto pacientu sadalījums vecuma un dzimuma grupās, kā arī konkrēto grupu procentuālais īpatsvars no visiem pacientiem, kuriem diagnosticēta intestinālā metaplāzija.



21. attēls. Intestinālās metaplāzijas incidences sadalījums dzimuma un vecuma grupās.

Kā redzams 21. attēlā, lielāko daļu no pacientiem, kuriem ir diagnosticēta intestinālā metaplāzija, sastāda sievietes vecuma grupā “60-70” – 164 (22 %), sievietes vecuma grupā “70 – 80” – 155 (20 %) un vīrieši vecuma grupā “60 - 70” – 81 (11 %).

Detalizētāk aplūkojot to pacientu, kuriem konstatēta intestinālā metaplāzija, skaita procentuālo īpatsvaru katrai vecuma un dzimuma apakšgrupai pret kopējo konkrēto apakšgrupu pacientu skaitu (9.tabula), ir redzams, ka procentuāli visvairāk intestinālā metaplāzija konstatēta vīriešiem vecuma grupā “50 - 60” – 91,1% no visiem šīs vecuma grupas vīriešiem, vīriešiem vecuma grupā “70 - 80” – 85,9% no visiem šīs vecuma grupas vīriešiem un vīriešiem vecuma grupā “60 - 70” (85,3%). Tātad varam secināt, ka lielākā varbūtība konstatēt intestinālo metaplāziju ir tieši šīm pacientu apakšgrupām, kas ir vīrieši.

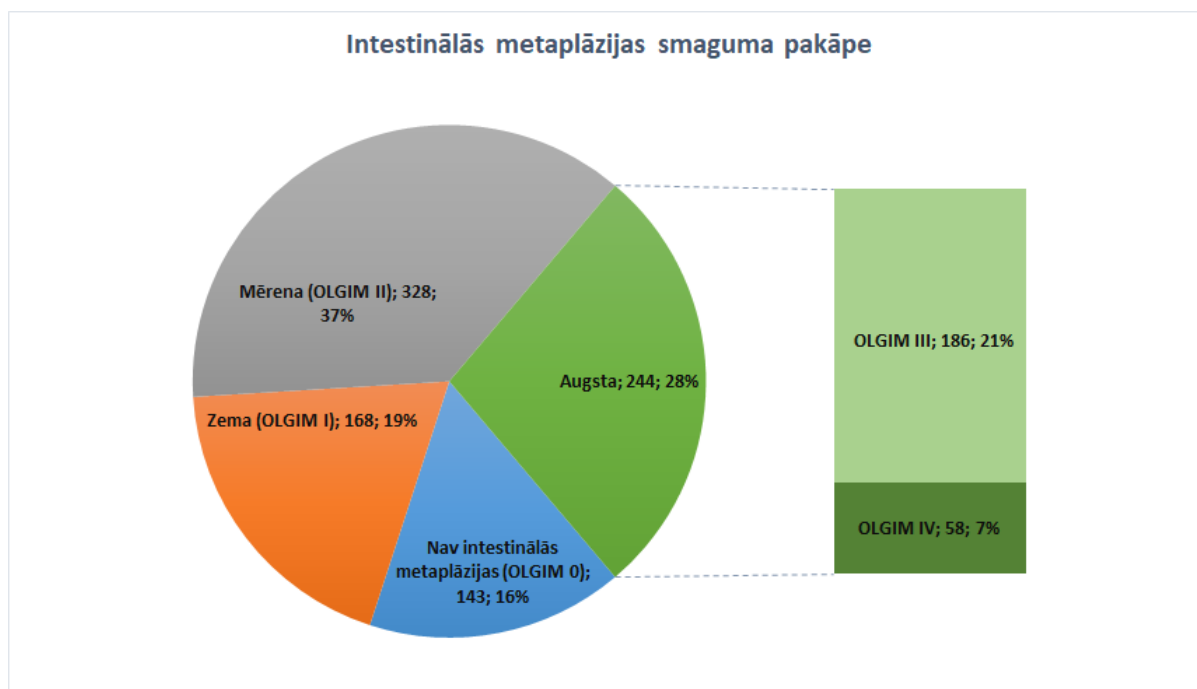
9.tabula. Pacientu ar kuņģa gļotādas intestinālo metaplāziju sadalījums procentuāli un absolūtos skaitļos atbilstoši dzimuma un vecuma grupai.

Dzimums	Vecums						Kopā
	<40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 +	
Sievietes	10	33	80	164	155	46	488
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem	1.1%	3.6%	8.8%	18.0%	17.1%	5.1%	53.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visām sievietēm	1.6%	5.4%	13.2%	27.0%	25.5%	7.6%	80.3%
Apakšgrupas daļa (%) no visām konkrētās vecuma grupas sievietēm	62.5%	84.6%	78.4%	80.8%	80.7%	82.1%	80.3%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem, kam konstatēta IM	66.7%	63.5%	52.6%	66.9%	73.8%	69.7%	65.9%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta IM	1.4%	4.5%	10.8%	22.2%	20.9%	6.2%	65.9%
Vīrieši	5	19	72	81	55	20	252
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem	0.6%	2.1%	7.9%	8.9%	6.1%	2.2%	27.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem vīriešiem	1.7%	6.3%	23.9%	26.9%	18.3%	6.6%	83.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem konkrētās vecuma grupas vīriešiem	41.7%	73.1%	91.1%	85.3%	85.9%	80.0%	83.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem, kam konstatēta IM	33.3%	36.5%	47.4%	33.1%	26.2%	30.3%	34.1%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta IM	0.7%	2.6%	9.7%	10.9%	7.4%	2.7%	34.1%
Kopējais pacientu skaits, kam diagnosticēta IM	15	52	152	245	210	66	740

IM- intestinālā metaplāzija

No visiem izmeklētajiem pacientiem intestinālā metaplāzija netika konstatēta (OLGIM 0) 143 pacientiem jeb 16% no visiem pacientiem. Augsta intestinālās metaplāzijas smaguma

pakāpe (OLGIM III vai OLGIM IV) tika konstatēta 244 pacientiem jeb 28% no visiem pacientiem. Intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpju sadalījums attēlots grafiski 22. attēlā.



22.attēls. Pacientu sadalījums pēc intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpes.

Veicot Hī-kvadrāta testu lai pārbaudītu intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpi atkarībā no dzimuma un vecuma grupas, tika iegūti sekojoši rezultāti: intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma ($\chi^2=10,86$ un $p=0,0282$) (10.tabula), taču intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma grupas ($\chi^2=28,70$ un $p=0,0938$) (11.tabula).

10.tabula. Intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpju sadalījums dzimumu grupās.

Dzimums	Nav intestinālās metaplāzijas	Zema	Mērena	Augsta
Sievietes	18%	18%	39%	25%
Vīrieši	13%	20%	34%	33%

10.tabulā atspoguļots, ka vīriešu grupā visbiežāk sastopamā ir mērenas pakāpes kuņģa gļotādas intestināla metaplāzija- 34% vīriešu un arī augstas pakāpes intestināla metaplāzija-

33%. Sieviešu grupā visbiežāk sastopamā ir mērenas pakāpes intestinālā metaplāzija- vairāk kā trešdaļai jeb 39% sieviešu.

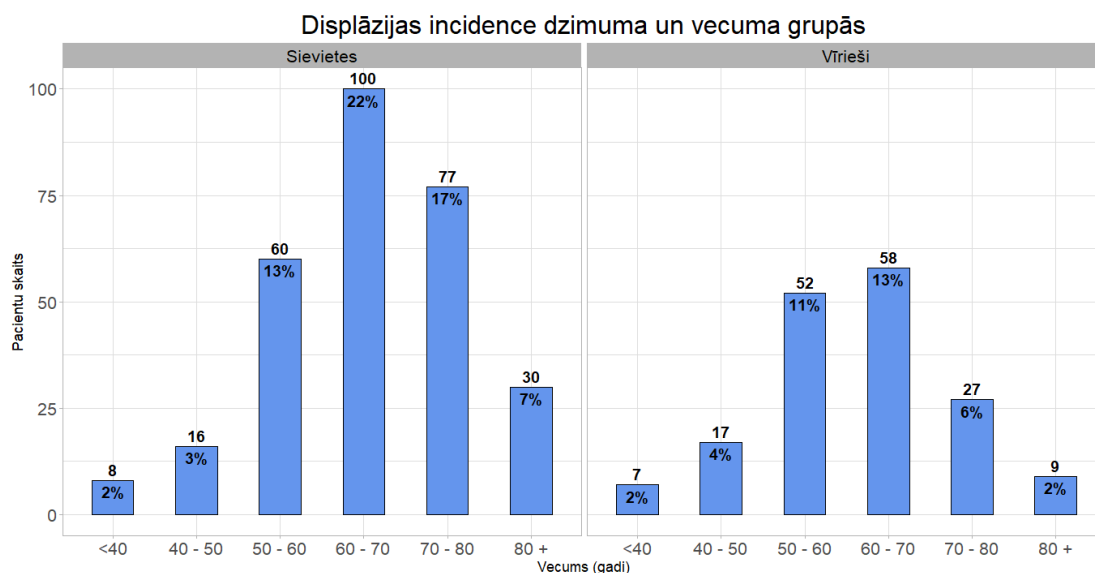
11.tabula. Intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpju sadalījums vecumu grupās.

Vecuma_grupa	Nav intestinālās metaplāzijas	Zema	Mērena	Augsta
<40	42%	12%	38%	8%
40 - 50	17%	25%	38%	19%
50 - 60	15%	24%	32%	29%
60 - 70	15%	19%	37%	29%
70 - 80	15%	17%	40%	28%
80 +	16%	13%	39%	32%

11. tabulā atspoguļotas intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpes sadalījumā pa vecuma grupām. Lai gan var novērot, ka vecuma grupā „<40” intestinālās metaplāzijas nav gandrīz pusei jeb 42% pacientu, bet pārējās vecuma grupās- tikai 15- 17%, un augsta intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpe vecuma grupā „80+” ir gandrīz trešdaļai jeb 32%, bet vecuma grupā „<40” tā ir tikai 8%, atšķirība atkarībā no vecuma grupas ir, bet tomēr tā nav statistiski nozīmīga.

5.4. DISPLĀZIJAS IZPLATĪBA PĒTĪJUMĀ IEKĻAUTO PACIENTU GRUPĀ

No visiem pacientiem kuņģa gļotādas displāzija tika konstatēta 461 pacientam jeb 50,7%. No visiem pacientiem ar konstatētu displāziju 291 bija sieviete (63,1%) un 170 – vīrieši (36,9%). 23. attēlā aplūkojams sīkāks sadalījums pa vecuma un dzimuma grupām tiem pacientiem, kuriem ir konstatēta displāzija, kā arī katras apakšgrupas procentuālais sadalījums no visiem pacientiem, kuriem konstatēta displāzija.



23.attēls. Displāzijas incidence dzimuma un vecuma grupās.

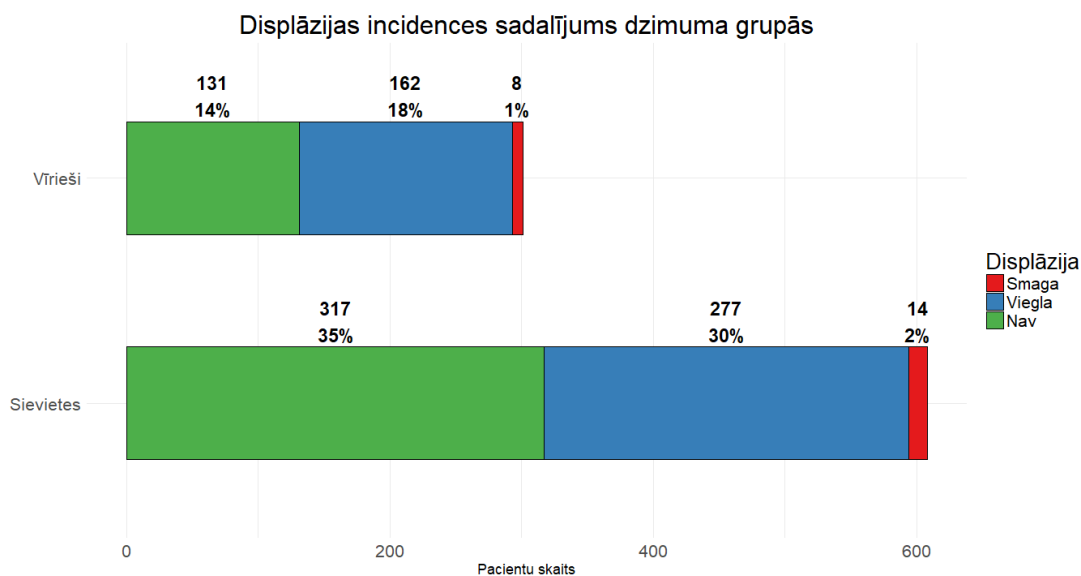
Kā redzams 23. attēlā, lielāko daļu no visiem pacientiem, kuriem diagnosticēta displāzija, sastāda sievietes vecuma grupā “60 - 70” (22 %), sievietes vecuma grupā “70 - 80” (17 %) un sievietes vecuma grupā “50 - 60” (13 %).

Veicot sīkāku izpēti par to, kāda daļa no visiem pacientiem, kuriem diagnosticēta displāzija, ir katrā no apakšgrupām attiecībā pret konkrēto apakšgrupu kopējo pacientu skaitu, iegūstam sekojošus rezultātus (12.tabula): procentuāli visbiežākais displāzijas incidences skaits ir vīriešiem vecuma grupā “50 - 60” (65,8%), vīriešiem vecuma grupā “40 - 50” (65,4%) un vīriešiem vecuma grupā “60 - 70” (61,1%).

12.tabula. Pacientu ar kuņģa gļotādas displāziju sadalījums procentuāli un absolūtos skaitļos atbilstoši dzimuma un vecuma grupai.

Dzimums	<40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 +	Kopā
Sievietes	8	16	60	100	77	30	291
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem	0.9%	1.8%	6.6%	11.0%	8.5%	3.3%	32.0%
Apakšgrupas daļa (%) no visām sievietēm	1.3%	2.6%	9.9%	16.4%	12.7%	4.9%	47.9%
Apakšgrupas daļa (%) no visām konkrētās vecuma grupas sievietēm	50.0%	41.0%	58.8%	49.3%	40.1%	53.6%	47.9%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem, kam konstatēta displāzija	53.3%	48.5%	53.6%	63.3%	74.0%	76.9%	63.1%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta displāzija	1.7%	3.5%	13.0%	21.7%	16.7%	6.5%	63.1%
Vīrieši	7	17	52	58	27	9	170
Apakšgrupas daļa (%) no visiem pacientiem	0.8%	1.9%	5.7%	6.4%	3.0%	1.0%	18.7%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem vīriešiem	2.3%	5.6%	17.3%	19.3%	9.0%	3.0%	56.5%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem konkrētās vecuma grupas vīriešiem	58.3%	65.4%	65.8%	61.1%	42.2%	36.0%	56.5%
Apakšgrupas daļa (%) no visiem apakšgrupas pacientiem, kam konstatēta displāzija	46.7%	51.5%	46.4%	36.7%	26.0%	23.1%	36.9%
Apakšgrupas daļa no visiem pacientiem, kam konstatēta displāzija	1.5%	3.7%	11.3%	12.6%	5.9%	2.0%	36.9%
Kopējais pacientu skaits, kam diagnosticēta displāzija	15	33	112	158	104	39	461

24. attēlā ir redzams, kā iedalās displāzija sadalījumā pa dzimumiem pēc tā, cik smaga displāzija pacientiem ir konstatēta.



24. attēls. Displāzijas incidences sadalījums dzimuma grupās atbilstoši smaguma pakāpei.

No visiem pacientiem, kam tika konstatēta displāzija, pazīme par to, ka tā ir lokalizēta kuņģa leņķa daļā bija 90 pacientiem, pazīme par to, ka lokalizācija ir antrālajā daļā – 294 pacientiem, savukārt kuņģa korpusa daļā– 118 pacientiem. Antrālās un korpusa daļas lokalizācija tika iedalīta arī specifiskās grupās, atkarībā no tā, vai ir mazajā lokā (ML) vai lielajā lokā (LL), vai abos kuņģa lokos (ML_LL), kuru skaitu var apskatīt 13. tabulā. 238 pacientiem, kuriem diagnosticēta displāzija kuņģa antrālajā daļā un 85 pacientiem- korpusa daļā, nav precizēta sīkāka lokalizācija- kuņģa lielais (LL) vai mazais loks (ML).

49 pacientiem ar diagnosticētu kuņģa gļotādas displāziju nav datu par biopsijas materiāla lokalizāciju.

13.tabula. Pacientu ar kuņģa gļotādas displāziju sadalījums absolūtos skaitļos atbilstoši kuņģa antrālās vai korpusa daļas lokalizācijai un kuņģa mazā vai lielā loka lokalizācijai.

Displāzijas pazīme			
Antrum pazīme (pacientu skaits)		Corpus pazīme (pacientu skaits)	
Antrum (bez precizētas lokalizācijas)	238	Corpus (bez precizētas lokalizācijas)	85
LL	11	LL	10
ML	36	ML	21
ML_LL	9	ML_LL	2
Kopā	294	Kopā	118

Lai aplūkotu pacientu skaitu, kam bijušas vairākas pazīmes, skatīt 14.tabulu. Tajā attēlots pacientu skaits, kuriem konstatēta displāzija ar konkrēto atrašanās vietas pazīmi, piemēram, pacienti, kuriem bijusi tikai pazīme “*antrum*” jeb antrālās daļas displāzija bija 190 jeb 41,2% no visiem pacientiem, taču bija arī tādi pacienti, kuriem fiksētas pazīmes “*antrum*” un “leņķis” jeb gan antrālās, gan leņķa daļas displāzija– 21 pacients jeb 4,6%. Jāpievērš uzmanība, ka “*Antrum*” kolonnā ar A apzīmēti tie pacienti, kuriem fiksēta “*antrum*” pazīme, pārējie apzīmējumi ir *antrum* specifiskācija, jeb vēl sīkāks lokalizācijas iedalījums- kuņģa lielais (LL) vai mazais loks (ML), vai abi (ML_LL). Analogiski ir “*Corpus*” kolonnā ar K apzīmējumu. Rindīņa, kurā visās kolonnās pie apzīmējumiem ir tukšumi, apzīmē to pacientu skaitu, kuriem diagnosticēta displāzija, taču nav fiksēta specifiskācija, kurā lokalizācijā displāzija ir konstatēta.

14.tabula. Pacientu ar kuņģa gļotādas displāzijas lokalizāciju sadalījums procentuāli un absolūtos skaitļos.

Korpuss	Leņķis	Antrum	Pacientu skaits	Īpatsvars
		A	190	41.2%
K			55	11.9%
			48	10.4%
	L		38	8.2%
		ML	25	5.4%
	L	A	21	4.6%
K		A	16	3.5%
K	L	A	10	2.2%
ML			10	2.2%
LL			9	2.0%
		LL	9	2.0%
	L	ML	5	1.1%
		ML_LL	5	1.1%
K	L		3	0.7%
ML	L	ML	3	0.7%
ML	L		3	0.7%
ML	L	ML_LL	2	0.4%
	L	ML_LL	2	0.4%
K	L	ML	1	0.2%
LL		ML	1	0.2%
ML	L	A	1	0.2%
ML	L	LL	1	0.2%
ML		ML	1	0.2%
ML_LL		LL	1	0.2%
ML_LL			1	0.2%

Veicot Hī-kvadrāta testu lai pārbaudītu displāzijas smaguma pakāpi (nav/viegla/smaga) atkarībā no dzimuma un vecuma grupas, tika iegūti sekojoši rezultāti: displāzijas smaguma pakāpei nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma ($\chi^2=5,44$ un $p=0,0658$) (15.tabula), taču displāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma grupas ($\chi^2=28,15$ un $p=0,0017$) (16.tabula).

15.tabula Displāzijas smaguma pakāpju sadalījums dzimumu grupās.

Dzimums	Nav	Viegla	Smaga
Sieviete	52%	46%	2%
Vīrietis	44%	54%	3%

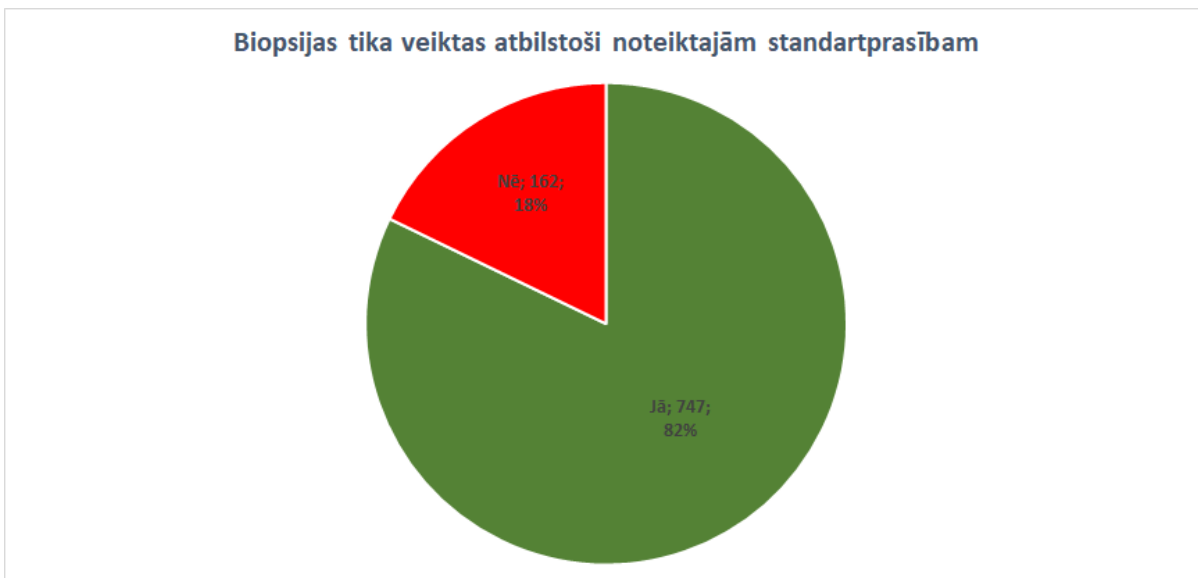
15.tabulā atspoguļots, ka vīriešu grupā visbiežāk sastopamā ir vieglas pakāpes kuņģa gļotādas displāzija- 54%. Sieviešu grupā nedaudz vairāk kā pusei sieviešu (52%) nebija konstatēta displāzija, bet viegla displāzija- 46% sieviešu.

16.tabula Displāzijas smaguma pakāpju sadalījums vecumu grupās.

Vecuma_grupa	Nav	Viegla	Smaga
<40	46%	54%	0%
40 - 50	49%	48%	3%
50 - 60	38%	58%	4%
60 - 70	47%	51%	2%
70 - 80	59%	39%	1%
80 +	52%	44%	4%

16.tabulā atspoguļotas displāzijas smaguma pakāpes sadalījumā pa vecuma grupām. Smaguma pakāpes ir statistiski nozīmīgi atšķirīgas dažādās vecuma grupās, ko var redzēt pēc dažādiem procentuālajiem sadalījumiem smaguma pakāpēm un displāzijas neesamībai 16. tabulā. Vecuma grupā „50- 60” -38% nav konstatēta displāzija, savukārt „70- 80” gadu vecuma grupā- 59% pacientu. Viegla displāzija ir konstatēta 58% pacientu vecuma grupā „50- 60”, bet tikai 39% vecuma grupā „70- 80”. Smaga displāzija tika konstatēta ļoti mazam pacientu skaitam dažādās vecuma grupās, bet neviens no šiem pacientiem nebija jaunāks par 40 gadiem (vecuma grupa „<40”).

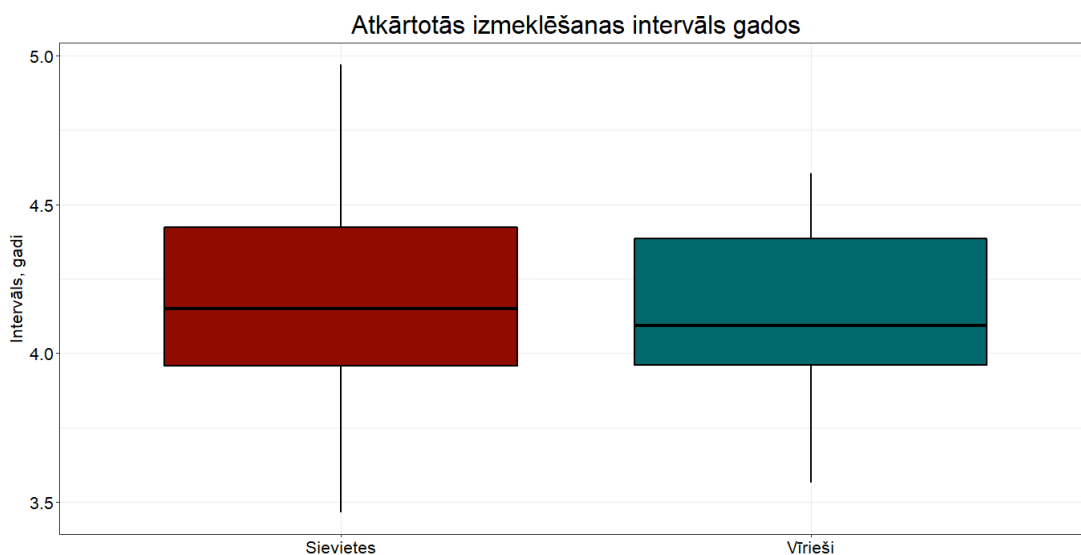
Jāpiebilst, ka gan korpusa, gan antrālās daļas biopsijas un 4 vai 5 biopsijas tika veiktas 747 pacientiem (82%), attiecīgi 162 jeb 18% no visiem pacientiem tās nebija veiktas atbilstoši noteiktajām standartprasībām (25.attēls).



25. attēls. Pacientu sadalījums balstoties uz to, vai biopsijas tika veiktas atbilstoši noteiktajām standartprasībām.

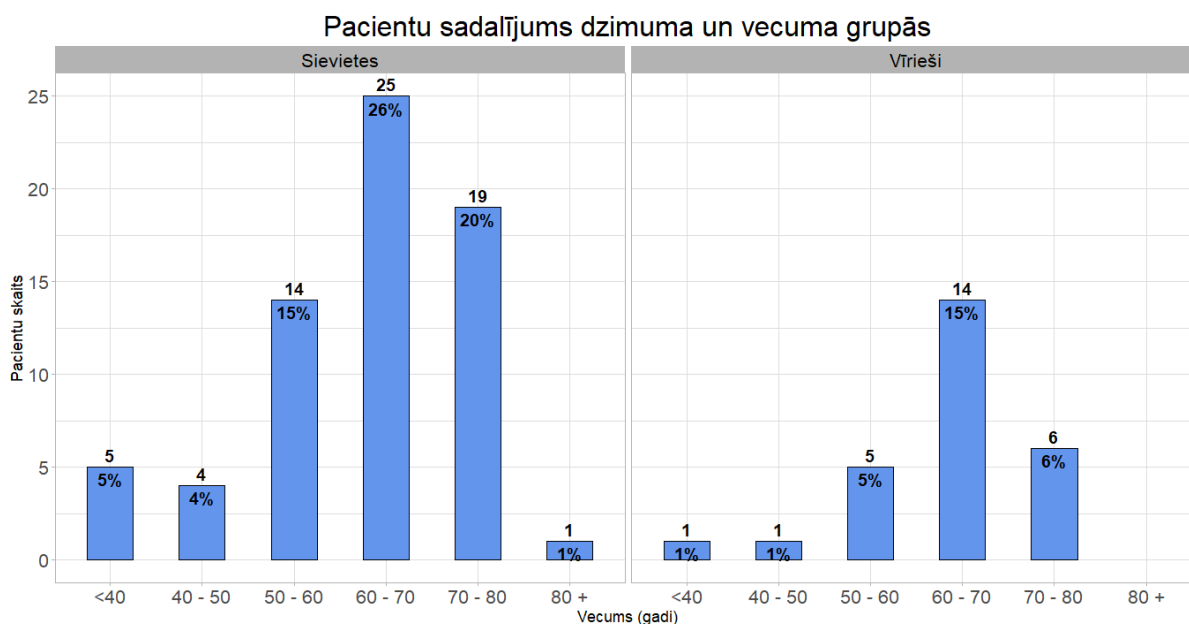
6. ATKĀRTOTAS VIZĪTES

Tika ievākti dati par 95 pacientiem, kuriem veikti atkārtoti izmeklējumi. No visiem laika intervāliem, ar kādiem pacienti veikuši atkārtotu izmeklēšanu, minimālais atkārtotās izmeklēšanas laika intervāls bija 3,5 gadi un maksimālais intervāls – pēc 5 gadiem. Atkārtotās vizītes vidējais laika intervāls un laika intervāla mediāna – attiecīgi 4,2 un 4,1 gadi. Vizuāli, sadalījumā pa dzimumiem, laika intervāli attēloti 26. attēlā, izmantojot kastu grafikus. Redzams, ka vīrieši atkārtoto izmeklēšanu veic savlaicīgāk nekā sievietes un gan mediāna, gan arī vidējā vērtība un maksimālā vērtība ir zemāka. Kopumā laika intervāla sadalījums starp pirmreizējo un atkārtoto izmeklējumu liecina par savlaicīgāku atkārtota izmeklējuma veikšanu vīriešu grupai.



26.attēls. Atkārtotās izmeklēšanas intervāls gados abās dzimumu grupās.

No visiem 95 atkārtoti izsekotajiem pacientiem 68 (72%) bija sievietes un 27 (28%) – vīrieši. Sīkāks pacientu skaita iedalījums sadalījumā pa dzimuma un iepriekš definētajām vecuma grupām aplūkojams 27.attēlā.



27.attēls. Atkārtoti izmeklēto pacientu sadalījums dzimuma un vecuma grupās.

Kā redzams 27.attēlā, arī atkārtoti izmeklētajiem pacientiem vecuma un dzimuma grupu dalījumā ir līdzīgs sadalījums kā tiem pacientiem, kas izmeklēti tikai vienu reizi.

Vislielāko pacientu īpatsvaru sastāda sievietes vecumā no 60 līdz 70 gadiem – 25 (26%), sievietes vecumā no 70 līdz 80 gadiem – 19 (20%) un sievietes vecumā no 50 līdz 60 gadiem, kā arī vīrieši vecumā no 60 līdz 70 gadiem – abās grupās pacientu skaits ir 14 (15%).

Otro vīriešu dzimuma grupā lielāko pacientu īpatsvaru sastāda vīrieši vecumā no 70 līdz 80 gadiem- 6 (6%) un trešo- vīrieši 50- 60 gadu vecumā- 5 (5%).

6.1. DISPLĀZIJAS DINAMISKAS IZMAIŅAS ATKĀRTOTI IZMEKLĒTO PACIENTU GRUPĀ

Tabulās zemāk (17.- 19.tabula) redzami pirmreizējās un otrreizējās izmeklēšanas rezultāti kuņģa gļotādas atrofijai, intestinālai metaplāzijai un displāzijai pirmajā pacienta izmeklēšanas reizē un atkārtotajā.

17.tabula. Displāzijas un attiecīgu tās smagumu pakāpju diagnosticēto pacientu skaita atspoguļojums pirmreizējā un atkārtotā izmeklējumā.

1.reize	2.reize	nav	smaga	viegla	Kopā
nav		75	0	6	81
smaga		0	1	0	1
viegla		13	0	0	13
Kopā		88	1	6	95

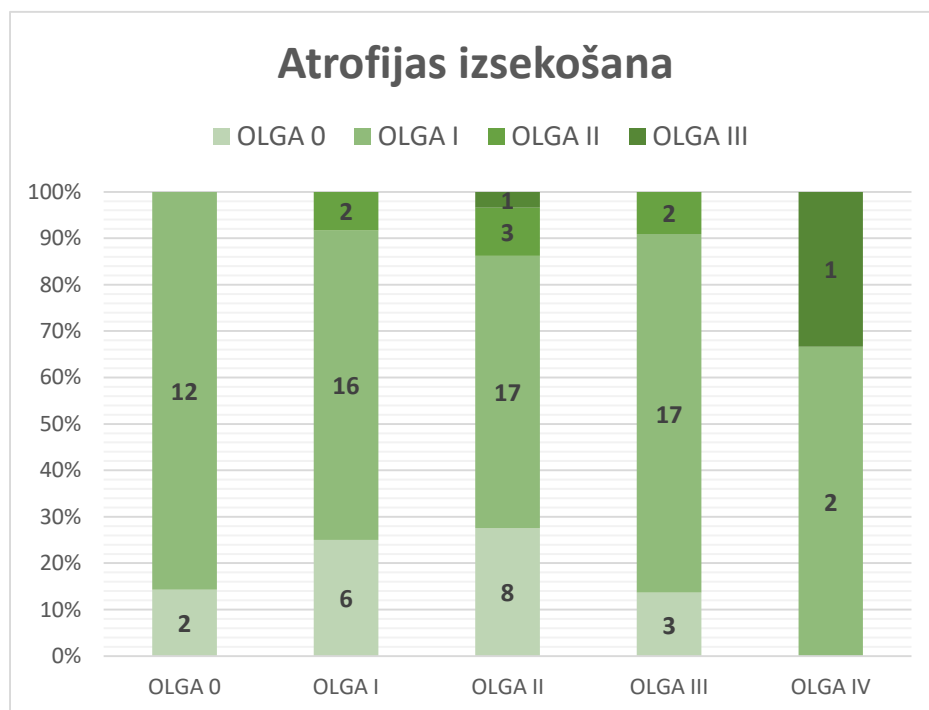
No 17. tabulas secinām, ka 6 pacientiem, kuriem pirmreizēji nebija konstatēta displāzija, atkārtotajā izmeklēšanā tika fiksēta viegla displāzija. Pārējiem 75 pacientiem displāzija palika nemainīgi neesoša. Konstatēts, ka 13 pacientiem displāzijas pazīme mainījies no vieglas uz neesošu.

6.2. ATROFIJAS DINAMISKAS IZMAIŅAS ATKĀRTOTI IZMEKLĒTO PACIENTU GRUPĀ

18.tabula. Atrofijas un attiecīgu tās smagumu pakāpes diagnosticēto pacientu skaita atspoguļojums pirmreizējā un atkārtotā izmeklējumā, izmantojot OLGA sistēmu.

1.reize	2.reize	OLGA 0	OLGA I	OLGA II	OLGA III	Kopā
OLGA 0		2	12	0	0	14
OLGA I		6	16	2	0	24
OLGA II		8	17	3	1	29
OLGA III		3	17	2	0	22
OLGA IV		0	2	0	1	3
Nav informācijas		1	1	1	0	3
Kopā		20	65	8	2	95

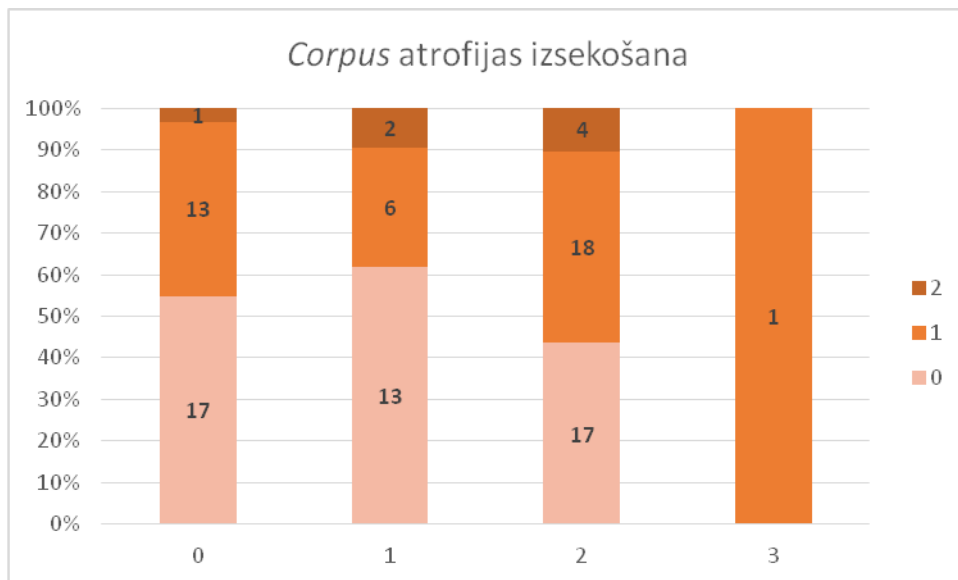
No 18. tabulas redzams, ka sākotnējos mērījumos ir bijuši 3 pacienti, kuriem nebija informācijas par atrofijas risku, kā arī 3 pacientiem ir bijis ļoti augsts atrofijas risks (OLGA IV) un 22 pacientiem augsts risks (OLGA III). Atkārtotajā izmeklējumā informācija par atrofijas risku tika fiksēta visiem pacientiem, taču nevienam pacientam netika diagnosticēts augsts risks OLGA IV, bet 2 pacientiem tika konstatēts augsts risks OLGA III. Šī informācija ir apskatāma grafiski 16. attēlā.



28. attēls. Pacientu kuņģa gļotādas (ar iepriekš diagnosticētu atrofiju) izmaiņu dinamika.

28.attēlā redzams, ka OLGA IV smaguma pakāpe sākotnēji konstatēta trim pacientiem, no kuriem otrajā reizē diviem pacientiem konstatēta OLGA II un vienam pacientam OLGA III smaguma pakāpes. Nevienam pacientam nesaglabājās OLGA IV smaguma pakāpe. Līdzīgi varam redzēt, ka no OLGA III smaguma pakāpes otrajā reizē konstatētas izmaiņas uz OLGA II, OLGA I un OLGA 0 smaguma pakāpēm attiecīgi – diviem, 17 un trīs pacientiem no kopējā 22 pacientu skaita, kam sākotnēji konstatēta OLGA III smaguma pakāpe. Līdzīgi varam apskatīt pārējo smagumu pakāpju izmaiņas.

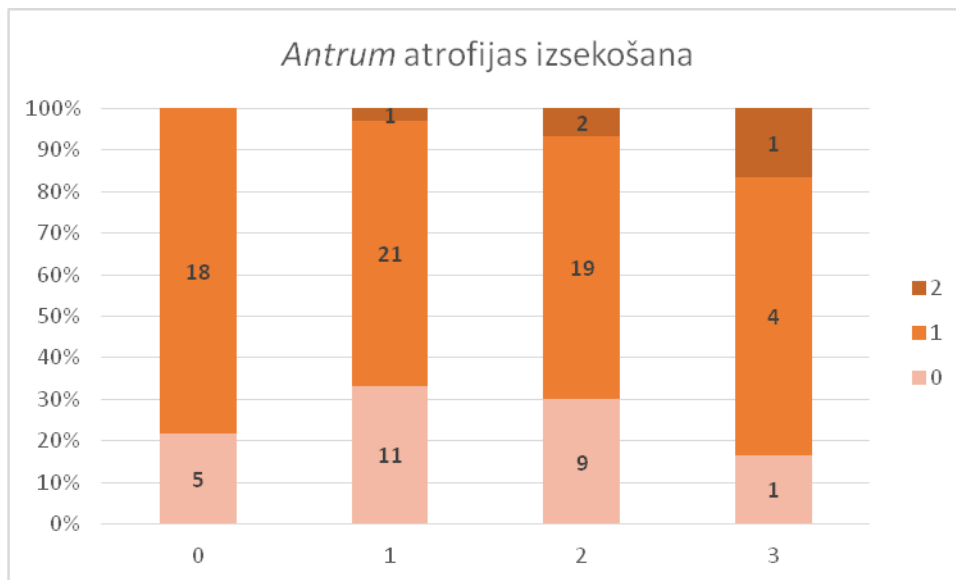
Turpmāk atspoguļota atrofijas attīstība kuņģa korpusa un antrālajā daļā ņemot vērā vizuālā novērtējuma analoga skalu: 0- neizmainīta kuņģa gļotāda, 1- viegls kuņģa gļotādas bojājums, 2- mērens kuņģa gļotādas bojājums, 3- smags kuņģa gļotādas bojājums. Tiek aplūkota kopējā atrofijas attīstības dinamika korpusā un *antrum*, negrupējot pa dzimumiem un vecumiem.



29.attēls. Pacientu kuņģa gļotādas (ar iepriekš diagnosticētu atrofiju korpusa daļā) izmaiņu dinamika, izmantojot vizuālā novērtējuma analoga skalu.

29.attēlā atspoguļots, ka smags (3) kuņģa gļotādas korpusa atrofisks bojājums pirmreizējā izmeklējumā tika konstatēts vienam pacientam, taču atkārtotā izmeklējumā šim pašam pacientam tika konstatēta viegls (1) atrofisks bojājums. No 39 pacientiem ar mērenu (2) atrofisku bojājumu pirmreizējā izmeklējumā, 17 pacientiem atkārtotajā izmeklējumā atrofija netika konstatēta (0), 18 pacientiem konstatēts viegls (1) atrofisks bojājums un četriem pacientiem saglabājās mērens (2) atrofisks bojājums.

Līdzīgi var redzēt, ka diviem pacientiem ar vieglu (1) atrofisku bojājumu korpusa daļā atkārtotā izmeklējumā tika konstatēts mērens (2) atrofisks bojājums, sešiem pacientiem viegls (1) atrofisks bojājums saglabājās nemainīgs arī otrreizējā izmeklējumā, taču 13 pacientiem ar vieglu (1) atrofisku bojājumu atkārtotā izmeklējumā korpusa atrofija netika konstatēta (0). No 31 pacienta, kuram pirmreizējā izmeklējumā korpusa atrofija netika konstatēta (0), atkārtotā izmeklējumā 13 pacientiem- viegls (1) atrofisks bojājums, vienam pacientam- mērens (2) atrofisks bojājums korpusa daļā.



30.attēls. Pacientu kuņģa gļotādas (ar iepriekš diagnosticētu atrofiju antrālajā daļā) izmaiņu dinamika, izmantojot vizuālā novērtējuma analoga skalu.

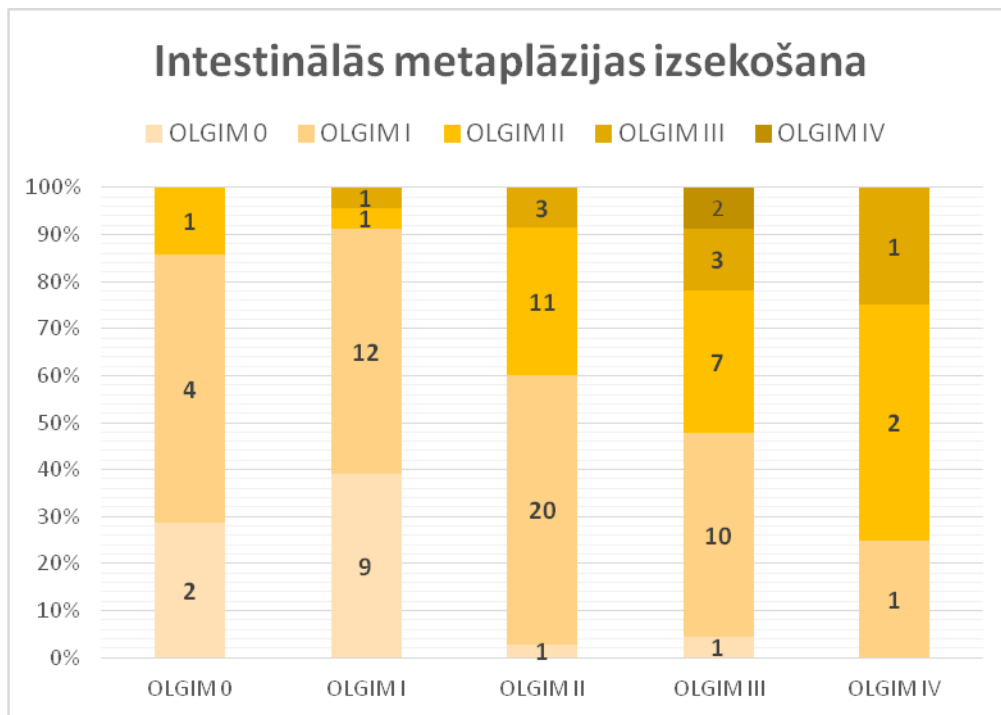
Ja apskata tikai kuņģa antrālās daļas atrofijas atradni, tad 30.attēlā ir redzams, ka smags (3) atrofisks kuņģa gļotādas bojājums *antrum* sākotnēji tika konstatēts sešiem pacientiem, no kuriem otrreizējā izmeklējumā četriem konstatēts viegls (1) atrofisks bojājums, vienam- mērens atrofisks bojājums un vienam- atrofija netika konstatēta (0). No 30 pacientiem, kuriem pirmreizējā izmeklējumā konstatēts mērens (2) atrofisks bojājums, diviem pacientiem šī atrofiska bojājuma pakāpe saglabājās, bet 19 pacientiem otrreizējā izmeklējumā tika diagnosticēts viegls (1) atrofisks bojājums un deviņiem pacientiem- atrofija netika konstatēta (0). Līdzīgi var apskatīt pārējo smagumu pakāpju izmaiņas dinamikā.

6.3. INTESTINĀLĀS METAPLĀZIJAS DINAMISKAS IZMAIŅAS ATKĀRTOTI IZMEKLĒTO PACIENTU GRUPĀ

19.tabula. Intestinālās metaplāzijas un attiecīgu tās smagumu pakāpes diagnosticēto pacientu skaita atspoguļojums pirmreizējā un atkārtotā izmeklējumā, izmantojot OLGIM sistēmu.

1.reize	2.reize	OLGIM 0	OLGIM I	OLGIM II	OLGIM III	OLGIM IV	Kopā
OLGIM 0		2	4	1	0	0	7
OLGIM I		9	12	1	1	0	23
OLGIM II		1	20	11	3	0	35
OLGIM III		1	10	7	3	2	23
OLGIM IV		0	1	2	1	0	4
Nav atzīmēts		2	1	0	0	0	3
Kopā		15	48	22	8	2	95

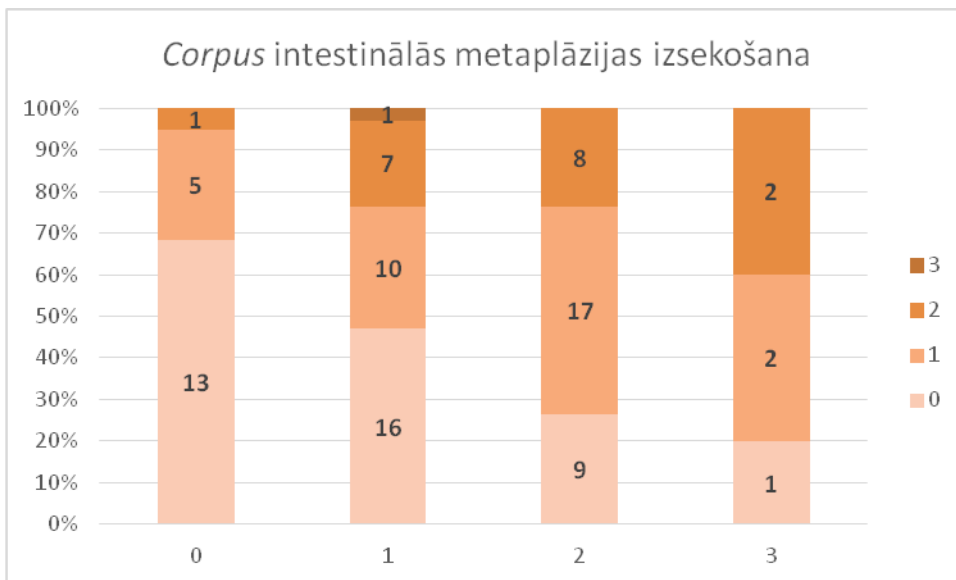
19. tabulā var novērot līdzīgas izmaiņas kā pacientu kuņģa gļotādas atrofijas dinamisku izmaiņu datos (18.tabula). Kopumā no 27 pacientiem ar OLGIM III un OLGIM IV intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpi atkārtotajā izmeklējumā atlikuši tikai 10 pacienti, kuriem ir fiksēts šāda intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpe. Tātad arī intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpes vairumam pacientu ir dinamikā mainījušās uz zemāku smaguma pakāpi. Pārskatāmāk 19. tabulas rezultātus var aplūkot 31. attēlā.



31. attēls. Intestinālās metaplāzijas attīstība

Kā redzams 31.attēlā, no četriem pacientiem, kuriem sākotnēji fiksēta smagākā metaplāzijas pakāpe (OLGIM IV), nevienam atkārtotā izmeklējumā šī pakāpe nav saglabājusies. Turpretī diviem pacientiem, kuriem sākotnēji fiksēta OLGIM III smaguma pakāpe, atkārtotās izmeklēšanas rezultāti liecina, ka smaguma pakāpe ir progresējusi uz OLGIM IV pakāpi. Līdzīgi var aplūkot informāciju par smaguma pakāpju izmaiņām visiem pacientiem.

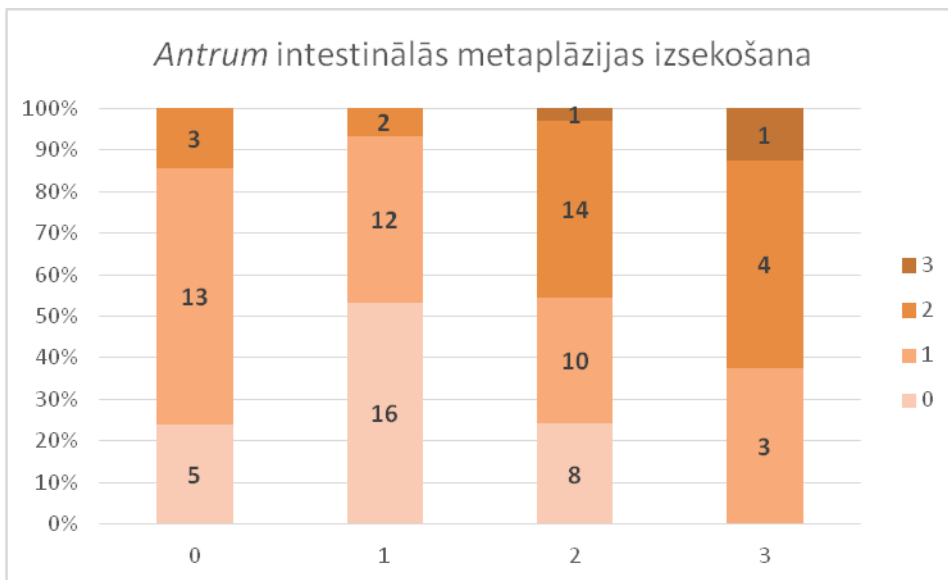
Turpmāk atspoguļota intestinālas metaplāzijas attīstība kuņģa korpusa un antrālajā daļā ņemot vērā vizuālā novērtējuma analoga skalu: 0- neizmainīta kuņģa gļotāda, 1- viegls kuņģa gļotādas bojājums, 2- mērens kuņģa gļotādas bojājums, 3- smags kuņģa gļotādas bojājums. Tiks aplūkota kopējā atrofijas attīstības dinamika korpusā un *antrum*, neregulējot pa dzimumiem un vecumiem.



32.attēls. Pacientu kuņģa gļotādas (ar iepriekš diagnosticētu intestinālu metaplāziju korpusa daļā) izmaiņu dinamika, izmantojot vizuālā novērtējuma analoga skalu.

32.attēlā atspoguļots, ka smags (3) korpusa daļas intestinālās metaplāzijas bojājums pirmreizējā izmeklējumā tika konstatēts pieciem pacientiem, taču atkārtotā izmeklējumā diviem no šiem pacientiem konstatēts mērens (2) intestinālās metaplāzijas bojājums, diviem konstatēts viegls (1.) intestinālās metaplāzijas bojājums un vienam- intestinālā metaplāzija netika konstatēta (0). No 34 pacientiem ar mērenu (2) korpusa intestinālās metaplāzijas bojājumu pirmreizējā izmeklējumā, astoņiem pacientiem saglabājās šī bojājuma pakāpe, 17 pacientiem konstatēts viegls (1) korpusa intestinālās metaplāzijas bojājums un deviņiem pacientiem atkārtotajā izmeklējumā intestinālā metaplāzija netika konstatēta (0).

Līdzīgi var redzēt, ka 10 pacientiem viegls (1) intestinālās metaplāzijas bojājums saglabājās nemainīgs arī atkārtotā izmeklējumā, septiņiem pacientiem tas progresēja uz mērenu (2) korpusa intestinālās metaplāzijas bojājumu un vienam- uz smagu (3) korpusa intestinālās metaplāzijas bojājumu, bet 16 pacientiem intestinālā metaplāzija atkārtotā izmeklējumā netika diagnosticēta (0).

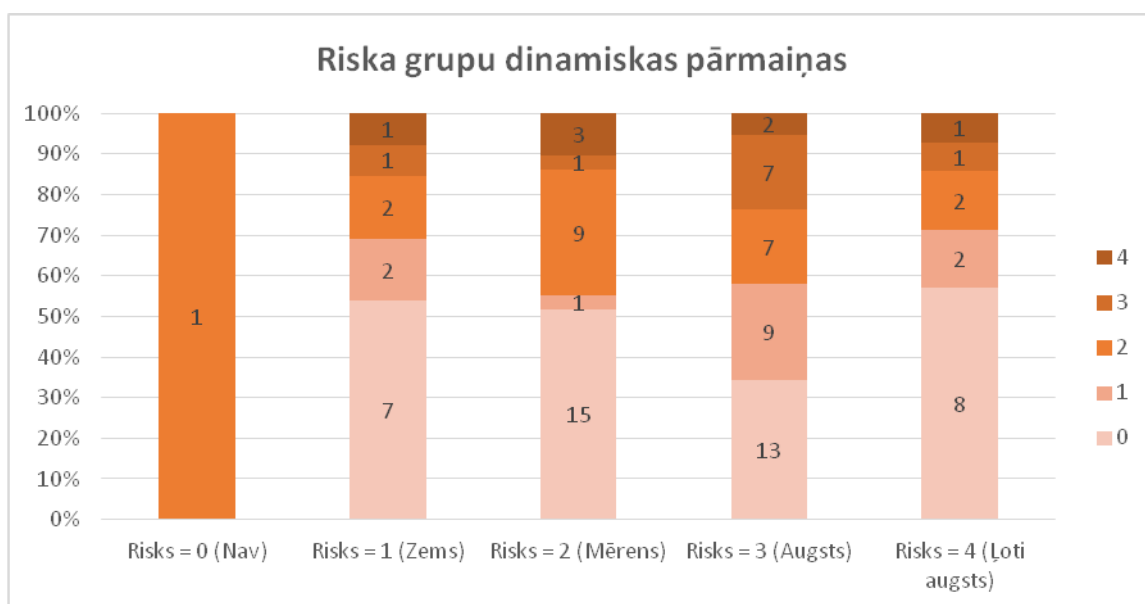


33.attēls. Pacientu kuņģa gļotādas (ar iepriekš diagnosticētu intestinālu metaplāziju antrālajā daļā) izmaiņu dinamika, izmantojot vizuālā novērtējuma analoga skalu.

Ja apskata tikai kuņģa antrālās daļas atrofijas atradni, tad 33.attēlā ir redzams, ka smags (3) *antrum* intestinālās metaplāzijas bojājums sākotnēji tika konstatēta astoņiem pacientiem, no kuriem otrreizējā izmeklējumā vienam tas saglabājās nemainīgs, četriem- konstatēts mērens (2) *antrum* intestinālās metaplāzijas bojājums, trijiem- viegls (1) *antrum* intestinālās metaplāzijas bojājums. No 33 pacientiem, kuriem pirmreizējā izmeklējumā konstatēta mērens (2) *antrum* intestinālās metaplāzijas bojājums, 14 pacientiem tas saglabājās nemainīgs, vienam pacientam tas progresēja uz smagu (3) *antrum* intestinālās metaplāzijas bojājumu, savukārt, mazāks bojājums- viegls (1)- tika konstatēts 10 pacientiem, astoņiem pacientiem intestinālā metaplāzija netika konstatēta (0). Līdzīgi var apskatīt pārējo smagumu pakāpju izmaiņas dinamikā.

Atkārtoti izmeklēto pacientu iedalījums riska grupās pēc kontroles histoloģijas datiem aplūkojams 34.attēlā.

6.4. RISKĀ GRUPU DINAMIKA PĒC KONTROLES IZMEKLĒJUMA



34.attēls. Riska grupu dinamisku pārmaiņu novērošana.

Kā redzams 34.attēlā, pacientu riska grupas pārsvarā ir samazinājušās. Piemēram, no ļoti augstas un augstas riska grupas sākotnējā pacientu kopskaita, kas bija 52, šajās riska grupās pēc atkārtotās izmeklēšanas palikuši tikai 17 pacienti. Taču ne visi pacienti, kas šajās grupās iedalāmi pēc atkārtotas izmeklēšanas sākotnēji tajās atradušies. No zemas riska grupas pēc atkārtotas izmeklēšanas uz augstu un ļoti augstu riska grupu nonākuši attiecīgi – viens un viens pacients. Līdzīgi no mērenas riska grupas uz augstu un ļoti augstu riska grupu nonākuši trīs un viens pacients. Augsta riska grupā nemainīgi palikuši septiņi pacienti, taču divi pacienti nonākuši ļoti augsta riska grupā. Ļoti augstā riska grupā nemainīgi palicis tikai viens pacients no 14. Analogiski var spriest par pārējām riska grupām.

7. DISKUSIJA

Divas trešdaļas no vienreizēji izmeklēto pacientu kopskaita sastādīja sievietes, visbiežāk 60 līdz 80 gadu vecumā, savukārt vīrieši- vienu trešdaļu, visbiežāk 50- 80 gadu vecumā.

Absolūti visās izdalītajās vecuma grupās sieviešu īpatsvars ir lielāks nekā vīriešu. Precīzākam abu dzimumu salīdzinājumam absolūtos skaitļos pēc dažādiem parametriem būtu nepieciešams vienāds pacientu skaits abās dzimumu grupās, tāpēc tiek salīdzināti rādītāji relatīvos rādītājos (%).

7.1. ATROFIJAS INCIDENCE UN IZPLATĪBA

No visiem izsekotajiem pacientiem 82,2% tika konstatēta kuņģa gļotādas atrofija, no šiem pacientiem 67,7% bija sievietes, 32,3%- vīrieši, turklāt šīs atrofijas incidences sadalījums dzimuma grupās ir ļoti līdzīgs (gandrīz identisks) kopējam pacientu procentuālajam sadalījumam dzimuma grupās (sievietes- 66,9%, vīrieši- 33,1%).

86,2% no visām sievietēm vecuma grupā „60- 70” un 85,4%- vecuma grupā „70- 80” ir konstatēta kuņģa gļotādas atrofija. 85,9% no visiem vīriešiem vecuma grupā „70- 80” ir konstatēta kuņģa gļotādas atrofija. Gan sievietēm, gan vīriešiem vecuma grupā „<40” atrofija ir konstatēta tikai pusei jeb 50% pacientu, taču šajā vecuma grupā būtu nepieciešams veikt mērījumus lielākam pacientu skaitam, jo izmeklētie pacienti vecuma grupā „<40” sastāda tikai 3,1% no visu pacientu kopskaita (28 pacienti).

Pieaugot vecumam, pieaug arī atrofijas incidence, ko uzrāda arī citi pētījumi, piemēram, ar vecumu saistītā atrofijas prevalence Korejas Republikā. (Park, Kim, 2015)

Visu izmeklēto pacientu grupā atrofija netika konstatēta (OLGA 0) 15% pacientu, zema atrofijas pakāpe (OLGA I) konstatēta 33% pacientu, mērena (OLGA II)- 33% pacientu, bet augsta atrofijas pakāpe 19% pacientu, attiecīgi- OLGA III- 16% pacientu un OLGA IV- 3% pacientu.

Predominanti pacientiem bija konstatēta OLGA I-II pakāpes (66% pacientu), OLGA III-IV vismaz trīs reizes retāk, līdzīgi rezultāti bija OLGA/OLGIM gastrīta prevalences pētījumam Latvijas populācijai 2014.gadā.(Isajevs et al., 2014)

Veicot HĪ-kvadrāta testu, tika pierādīts, ka atrofijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma- sievietēm visbiežāk tika konstatēta mērena atrofijas pakāpe (36% sieviešu), taču vīriešu grupā visbiežāk tika konstatēta zema atrofijas pakāpe (38%). Atrofijas smaguma pakāpei ir arī statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma grupas- 46% pacientu jeb gandrīz pusei vecuma grupā „<40” nav konstatēta atrofija (OLGA 0), savukārt vecuma grupā „70- 80”- atrofija nav konstatēta tikai 11% pacientu. Zema atrofijas pakāpe (OLGA I) ir konstatēta vairāk kā trešdaļai (38%) pacientu vecuma grupā „70- 80” bet tikai 19% pacientu vecuma grupā „<40”. Mērena atrofijas pakāpe (OLGA II) tika konstatēta procentuāli līdzīgi visās vecuma grupās- aptuveni trešdaļai katras vecuma grupas pārstāvju. Ceturtdaļai jeb 25% pacientu vecuma grupā „80+” tika konstatēta augsta atrofijas pakāpe (OLGA III, OLGA IV), savukārt vecuma grupā „<40”- tikai 4%.

Pieaugot vecumam, pieaug arī OLGA atrofijas pakāpe, ko uzrāda arī citi pētījumi par OLGA pakāpes distribūciju atkarībā no vecuma, piemēram, 2014.gadā veiktais pētījums Korejas populācijai. (Cho et al., 2014)

7.2. INTESTINĀLĀS METAPLĀZIJAS INCIDENCE UN IZPLATĪBA

No visiem izsekotajiem pacientiem 81,4% tika konstatēta kuņģa gļotādas intestinālā metaplāzija, no šiem pacientiem 65,9% bija sievietes, 34,1%- vīrieši, turklāt šis intestinālās metaplāzijas incidences sadalījums dzimuma grupās, tāpat kā atrofijas gadījumā, ir ļoti līdzīgs (gandrīz identisks) kopējam pacientu procentuālajam sadalījumam dzimuma grupās (sievietes- 66,9%, vīrieši- 33,1%). Savukārt, ja izvērtē procentuālo sadalījumu vecuma grupās pacientiem ar intestinālās metaplāzijas incidenci, ir redzams, ka vecumā no 50 līdz 80 gadiem tā biežāk ir sastopama vīriešiem, bet zem 50 gadu vecuma- sievietēm. Vīriešiem vecuma grupā „80+” ir par 2,1% mazāka intestinālās metaplāzijas incidence nekā sievietēm.

Visu izmeklēto pacientu grupā intestinālā metaplāzija netika konstatēta (OLGIM 0) 16% pacientu, zema intestinālās metaplāzijas pakāpe (OLGIM I) konstatēta 19% pacientu, mērena (OLGIM II)- 37% pacientu, bet augsta intestinālās metaplāzijas pakāpe 28% pacientu, attiecīgi- OLGIM III- 21% pacientu un OLGIM IV- 7% pacientu.

Predominanti pacientiem bija konstatēta OLGIM I-II pakāpes (56% pacientu), OLGIM III-IV precīzi divas reizes retāk, līdzīgi rezultāti bija OLGA/OLGIM gastrīta prevalences pētījumam Latvijas populācijai 2014.gadā.(Isajevs et al., 2014)

Veicot Hī- kvadrāta testu, tika pierādīts, ka intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma- sievietēm visbiežāk tika konstatēta mērena intestinālās metaplāzijas pakāpe (39% sieviešu), taču vīriešu grupā visbiežāk tika konstatēta gan mērena (34%), gan augsta intestinālās metaplāzijas pakāpe (trešdaļai jeb 33% vīriešu, bet tikai ceturtdaļai jeb 25% sieviešu).

Savukārt intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma grupas. Lai gan var novērot, ka vecuma grupā „<40” intestinālās metaplāzijas nav gandrīz pusei jeb 42% pacientu, bet pārējās vecuma grupās- tikai 15- 17% pacientu nav intestinālā metaplāzija, un augsta intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpe vecuma grupā „80+” ir gandrīz trešdaļai jeb 32%, bet vecuma grupā „<40” tā ir tikai 8%, atšķirība atkarībā no vecuma grupas ir, bet tomēr tā nav statistiski nozīmīga. Tas skaidrojams ar to, ka vecuma grupā „<40” ir procentuāli mazs pacientu īpatsvars (2,1%) un vecuma grupā „80+” arī ir salīdzinoši mazs pacientu īpatsvars (8,9%), tāpēc šīm vecuma grupām ir mazāka ietekme uz kopējo testa statistikas vērtību nekā pārējām vecuma grupām, kurās ir lielāks pacientu skaits.

Citos pētījumos, savukārt, ir konstatēta OLGIM intestinālās metaplāzijas pakāpes progresija, pieaugot pacientu vecumam. (Cho et al., 2014)

Nemot vērā, ka augsta riska OLGA un OLGIM stadijas ir reti sastopamas pacientiem, kas jaunāki par 40 gadiem, *Helicobacter pylori* eradikācija šajā vecuma grupā var samazināt endoskopiskās uzraudzības nepieciešamību kuņģa vēzim. (Cho et al., 2014)

Kuņģa gļotādas intestinālas metaplāzijas bojājumam (un tā pakāpes noteikšanai pēc OLGIM) ir priekšroka salīdzinājumā ar atrofisku bojājumu (un tā pakāpes noteikšanai pēc OLGA), lai prognozētu kuņģa vēža risku pacientiem ar šiem pirmsvēža stāvokļiem. (Capelle et al., 2010)

Taču, izmantojot OLGIM sistēmu, dažu pacientu risks uzrādās zemāks nekā tas noteikts izmantojot OLGA sistēmu, tāpēc, lai precīzi noteiktu kuņģa vēža risku, ir jāizmanto gan OLGA, gan OLGIM sistēmas patoloģijas praksē. (Isajevs et al., 2014)

7.3. DISPLĀZIJAS INCIDENCE UN IZPLATĪBA

No visiem izsekotajiem pacientiem 50,7% tika konstatēta kuņģa gļotādas displāzija, no šiem pacientiem 291 (63,1%) bija sievietes, 170 (36,9%)- vīrieši. Ja izvērtē procentuālo sadalījumu vecuma grupās pacientiem ar displāzijas incidenci, ir redzams, ka visās vecuma

grupās, izņemot „80+” vecuma grupu, vīriešiem tā ir lielāka nekā sievietēm, tātad vīriešiem daudz biežāk tiek diagnosticēta displāzija, attiecīgi lielākā riska grupa ir vīrieši izsekotajās vecuma grupās (līdz 80 gadu vecumam). Var izteikt pieņēmumu- ja izmeklētu vienādu skaitu vīriešu un sieviešu katrā no izsekotām vecuma grupām, tad lielākā varbūtība atklāt displāziju kuņģa gļotādā būtu konkrēti šīm dzimuma/ vecuma apakšgrupu kombinācijām. To pierāda arī citi pasaulē veiktie pētījumi, kur sieviešu un vīriešu attiecība kuņģa gļotādas displāzijas pacientu grupā ir starp 1:3 un 1:3,9. (Lauwers, Riddell, 1999)

Displāzija ir konstatēta vairāk kā pusei (58,8%) sieviešu vecuma grupā „50- 60” un gandrīz divām trešdaļām vīriešu katrā no sekojošām vecuma grupām: „40- 50”, „50- 60” un „60- 70”. Attiecīgi sagaidāms, ka šādām pacientu apakšgrupām būs visbiežāk sastopama displāzija. To apstiprina arī citi pasaulē veiktie pētījumi, kur vidējais kuņģa gļotādas displāzijas pacientu vecums ir no 50 līdz 70 gadiem. (Lauwers, Riddell, 1999)

Gandrīz desmitai daļai (10,4%) no visiem pacientiem ar kuņģa gļotādas displāziju nav precizēta displāzijas lokalizācija kuņģī, taču vairāk kā trešdaļai (41,2%) tā ir lokalizēta tikai antrālajā daļā, gandrīz astotajai daļai (11,8%) tikai korpusa daļā, gandrīz divpadsmitai daļai- tikai leņķa daļā, kas liek secināt, ka visbiežāk kuņģa gļotādas displāzija ir sastopama kuņģa antrālajā daļā, bet korpusa daļas displāzija ir sastopama salīdzinoši retāk (leņķa daļas displāzija ir sastopama ļoti reti).

Balstoties uz morfoloģiskām īpatnībām, kuņģa gļotādas displāzija tiek iedalīta 3 grupās: adenomatozā, foveolārā, hibrīda tipa. Antrālajā daļā visbiežāk lokalizējas foveolārais tips, turklāt visbiežāk tā ir smagas pakāpes displāzija (Baek et al., 2015), attiecīgi šo pacientu grupu būtu jāizmeklē secīgi ar 1 mēneša intervālu→ 6 mēnešu intervālu→ 12 mēnešu intervālu. Būtu ieteicams arī noteikt displāzijas tipu.

Gandrīz piektdaļai pacientu ar antrālās daļas displāziju un gandrīz trešdaļai pacientu ar korpusa daļas displāziju tika noteikta vēl specifiskāka pazīme- vai biopsija tika ņemta no kuņģa lielā loka (LL) vai mazā loka (ML), vai abiem kuņģa lokiem (ML_LL). Tika secināts, ka displāzija visbiežāk skar tikai kuņģa mazo loku gan antrālās, gan korpusa daļas displāzijas gadījumā, savukārt antrālās daļas displāzijas gadījumā tikai kuņģa lielo loku tā skar trīs reizes retāk nekā mazo loku, bet korpusa daļas displāzijas gadījumā- divas reizes retāk nekā mazo loku. Antrālās un korpusa daļas displāzijas gadījumā abi kuņģa loki kombinācijā tiek skarti reti.

Līdzīgi arī Ķīnas un Japānas populācijas pētījumos displāzijas pacientiem tā visbiežāk ir diagnosticēta antrālajā daļā, turklāt mazajā lokā trīs reizes biežāk nekā lielajā lokā. Vērojot dinamiskas izmaiņas gļotādā, kuņģa vēzis procentuāli visbiežāk attīstījās tieši šajos apvidos, kas pierāda, ka displāzija ir kuņģa pirmsvēža stāvoklis, secīgs pirmsvēža stāvokļu kaskādes posms. (You et al., 1992)

Displāzijas smaguma pakāpei nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma, savukārt ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma. Neviens no pacientiem ar smagu displāziju nebija jaunāks par 40 gadiem (vecuma grupa „<40”), taču visbiežākās pacientu vecuma grupas, kurām novērojama smaga displāzijas pakāpe bija vecuma “50-60” un “80+” (abās vecuma grupās 4% no konkrēto apakšgrupu pacientu kopskaita). No tā varam secināt, ka smaga displāzijas pakāpe vispārīgi nav bieži sastopama.

Japānas kuņģa epiteliālās neoplāzijas klasifikācijā zema displāzijas pakāpe tiek klasificēta kā robežstāvoklis, savukārt smaga displāzija tiek klasificēta kā izteikti aizdomīgs invazīvas karcinomas stāvoklis. Smagas displāzijas pakāpes gadījumā, ņemot vērā, ka ir augsts risks karcinomas (t.sk. sinhronas karcinomas) attīstībai, ir nepieciešama endoskopiska rezekcija. Zemas displāzijas pakāpes gadījumā ir zemāks risks karcinomas attīstībai, tomēr arī šajā gadījumā tiek rekomendēts veikt endoskopisku rezekciju. *Helicobacter pylori* eradikācija pacientiem ar gļotādas displāziju pēc endoskopiskās rezekcijas veikšanas samazina metahronu kuņģa gļotādas bojājumu incidenci. (Sung, 2016)

Kopumā no visiem izmeklētajiem pacientiem, 82% kuņģa gļotādas biopsijas tika veiktas atbilstoši standartprasībām, proti, gan korpusa, gan antrālās daļas biopsijas paraugi un kopā vismaz 4 vai 5 biopsijas paraugi katram izmeklētajam pacientam.

7.4. ATKĀRTOTI IZMEKLĒTIE PACIENTI

Atkārtoti izmeklēto pacientu grupā minimālais izmeklēšanas laika intervāls bija 3,5 gadi un maksimālais - 5 gadi, kas liek secināt, ka pacienti netika savlaicīgi izmeklēti, kā rekomendēts ļoti augsta, augsta un mērena riska grupu dinamiskā izsekošanā. Lielākā daļa atkārtoti izmeklēto pacientu abās dzimumu grupās ir vecumā no 50 līdz 80 gadiem, attiecīgi šajā vecumā ir lielākā iespējamība konstatēt kādas no pirmsvēža stāvokļiem raksturīgajām izmaiņām kuņģa gļotādā.

7.5. KUŅĢA PIRMSVĒŽA STĀVOKĻU DINAMISKAS IZMAIŅAS

Displāzija: No 81 pacienta, kuram nebija konstatēta displāzija pirmreizējā izmeklējumā- 6 pacientiem konstatēta viegla displāzija, savukārt visiem pacientiem, kuriem konstatēta viegla displāzija pirmreizējā izmeklējumā, atkārtotā izmeklējumā displāzija netika konstatēta.

Pašreiz nav viennozīmīgas atbildes vai tiešām displastiskām izmaiņām kuņģa gļotādā ir notikusi regresija. Papildus faktori, kas būtu jāņem vērā, ir biopsijas paņemšanas lokalizācija atkārtotā izmeklējumā, kas atkarīgs no endoskopista pieredzes, kā arī no izmeklējuma laikā izmantotās endoskopiskās aparatūras attēla izšķirtspējas, kā arī endoskopiskā attēla papildus uzlabošanas iespējām. Pētījumā netika apkopoti dati par izmeklējuma laikā izmantoto endoskopiskās aparatūras tehnisko specifikāciju.

Būtiski svarīga būtu informācija par *Helicobacter pylori* statusu pētījumu grupas pacientiem dinamikā, ņemot vērā, ka viens no iespējamajiem faktoriem, kas varētu ietekmēt displastiskas izmaiņas kuņģa gļotādā ir *Helicobacter pylori* infekcija un eradikācijas terapija.

Vienam pacientam gan pirmreizējā, gan atkārtotā izmeklējumā tika konstatēta smaga displāzijas pakāpe.

Citos pētījumos ir dati par to, ka 38-75% gadījumu ir novērota vieglas pakāpes displāzijas regresija, bet smagas pakāpes displāzijas regresija- 0- 16% gadījumu. (Lauwers, 1999)

Atrofija: Dinamiskā izsekošanā ir redzams, ka lielākai daļai pacientu, kuriem nebija konstatēta atrofija pirmreizējā izmeklējumā, otrreizējā izmeklējumā konstatēta zema atrofijas pakāpe. Ceturtdaļai pacientu ar zemu atrofijas pakāpi otrreizējā izmeklējumā atrofija netika konstatēta, vairāk kā pusei tā saglabājās zema. Gandrīz visiem pacientiem mērena atrofijas pakāpe regresēja uz zemu vai neesošu atkārtotā izmeklējumā. Visiem pacientiem, kam pirmreizēji diagnosticēta augsta atrofijas pakāpe, otrreizējā izmeklējumā tā mainījās uz zemākām pakāpēm.

Tikai trīs pacientiem esošā atrofijas pakāpe dinamikā progresēja.

Pētījumā netika fiksēti dati par *Helicobacter pylori* esamību un eradikācijas veikšanu otrreizēji izmeklētajiem pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju, taču tas ir būtisks faktors, jo citi pētījumi apstiprina faktu, ka *Helicobacter pylori* eradikācija veicina atrofiska gastrīta

histoloģisku uzlabošanas, kas varētu būt iemesls atrofijas pakāpes regresēšanai. (Park, Kim, 2015)

Ja sīkāk pēc lokalizācijas aplūko korpusa un antrālās daļas atrofijas dinamiskas izmaiņas, tad var novērot, ka lielākajai daļai pacientu atrofija gan korpusa, gan antrālajā daļā regresēja, īpaši mērenas pakāpes atrofija. Būtiskas dinamiskas atšķirības atkarībā no lokalizācijas netika novērotas.

Intestināla metaplāzija: Pusei ar zemu intestinālās metaplāzijas pakāpi tā saglabājās nemainīga un vairāk kā trešdaļai- mainījās uz zemāku. Aptuveni trešdaļai pacientu ar mērenu intestinālās metaplāzijas pakāpi tā saglabājās nemainīga, bet vairāk kā pusei tā mainījās uz zemāku. Vairāk kā trīs ceturtdaļām pacientu ar augstu intestinālās metaplāzijas pakāpi tā mainījās uz zemāku.

Tikai septiņiem pacientiem esošā intestinālās metaplāzijas pakāpe dinamikā progresēja.

Lai gan starptautiskos pētījumos nav apstiprinājies, ka *Helicobacter pylori* eradikācija uzlabo kuņģa gļotādas stāvokli pacientiem ar intestinālu metaplāziju, *Helicobacter pylori* eradikācija ir galvenā stratēģija kuņģa vēža prevencijai pacientiem gan ar kuņģa gļotādas atrofiju, gan intestinālu metaplāziju, lai gļotādas bojājums neprogresētu atbilstoši pirmsvēža stāvokļu kaskādei. Jāpiebilst, ka jaunākajās metaanalīzēs tomēr ir aprakstīta kuņģa gļotādas stāvokļa uzlabošanās pacientiem ar intestinālu metaplāziju pēc *Helicobacter pylori* eradikācijas. (Park, Kim, 2015)

Ja sīkāk pēc lokalizācijas aplūko korpusa un antrālās daļas intestinālās metaplāzijas dinamiskas izmaiņas, tad var secināt, ka lielākajai daļai pacientu intestinālā metaplāzija gan korpusa, gan antrālajā daļā pārgāja zemākā stadijā, īpaši mērenas pakāpes atrofija un būtiskas dinamiskas atšķirības atkarībā no lokalizācijas netika novērotas tāpat kā atrofijas gadījumā.

Visiem pacientiem augstākā atrofijas (OLGA IV) un augstākā intestinālās metaplāzijas pakāpe (OLGIM IV) mainījās uz zemāku stadiju.

Iedalot pacientus iepriekš definētās riska grupās, novērojama būtiska riska pakāpes samazināšanās atkārtotajos izmeklējumos. Pēc atkārtotas izmeklēšanas ļoti augsta un augsta riska grupā palikusi tikai viena trešdaļa pacientu. Kā minēts iepriekš, ļoti augsta riska grupā, ir iedalīti pacienti ar kuņģa gļotādas displāziju (14 pacienti) un atkārtotā izmeklējumā tikai viens pacients ir palicis šajā riska grupā, pārējiem- riska pakāpe samazinājās.

Tam par iemeslu varētu būt vairāki faktori, tai skaitā endoskopista un patologa pieredzes, no izmeklējuma laikā izmantotās endoskopiskās aparatūras attēla izšķirtspējas un citiem. Pētījuma pacientiem ar intestinālo metaplāziju netika veikta tās apakštipēšana, kas sniegtu papildus informāciju un palīdzētu precīzāk iedalīt pacientus konkrētās riska grupās.

40% no atkārtoti izmeklētiem pacientiem turpina kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamisku novērošanu.

SECINĀJUMI

No izmeklēto pacientu kopskaita divas trešdaļas sastādīja sievietes (biežākais vecums- 60-80 gadi) un vienu trešdaļu- vīrieši (biežākais vecums- 50-80 gadi).

Palielinoties vecumam, palielinās kuņģa gļotādas atrofijas incidence, turklāt predominanti GASTRO centra pacientiem pēc OLGA klasifikācijas ir konstatēta zema un mērena atrofijas pakāpe, savukārt augsta atrofijas pakāpe- trīs reizes retāk.

Atrofijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma (sievietēm biežāk mērena, bet vīriešiem biežāk zema), un ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma.

Kuņģa gļotādas intestinālai metaplāzijai vecumā no 50 līdz 80 gadiem biežāk ir konstatēta vīriešiem, bet zem 50 gadu vecuma- biežāk sievietēm, turklāt predominanti GASTRO centra pacientiem pēc OLGIM klasifikācijas ir konstatēta zema un mērena intestinālās metaplāzijas pakāpe, savukārt augsta intestinālās metaplāzijas pakāpe- divas reizes retāk.

Intestinālās metaplāzijas smaguma pakāpei ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma (sievietēm biežāk mērena, bet vīriešiem biežāk mērena un augsta), bet nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma.

Augsta kuņģa gļotādas atrofijas un intestinālās metaplāzijas pakāpe pēc OLGA un OLGIM klasifikācijas pacientu grupā zem 40 gadu vecuma ir reti sastopama.

Vecuma grupās līdz 80 gadiem, vīriešiem konstatēta biežāka kuņģa gļotādas displāzijas incidence, turklāt vīriešiem tā visbiežāk konstatēta 40 līdz 70 gadu vecumā, bet sievietēm- 50 līdz 60 gadu vecumā.

Visbiežākā displāzijas lokalizācija- kuņģa antrālā daļa, turklāt visbiežāk tā skar tikai kuņģa mazo loku.

Displāzijas smaguma pakāpei nav statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no dzimuma, bet ir statistiski nozīmīga atšķirība atkarībā no vecuma.

82% kuņģa gļotādas biopsijas paraugu ņemšana tika veikta atbilstoši standartprasībām.

Izsekojamo riska grupu pacientu dinamiska novērošana netika veikta ar atbilstošu laika intervālu (viena mēneša līdz trīs gadu laikā), jo minimālais izmeklēšanas intervāls bija trīsarpus gadi, maksimālais- pieci gadi, vidējais laika intervāls- 4,2 gadi.

Kuņģa gļotādas pirmsvēža stāvokļi (atrofija, intestinālā metaplāzija, displāzija) dinamikā pārsvarā mainījās uz zemāku stadiju, turklāt atrofijas un intestinālās metaplāzijas gadījumā būtiskas dinamikas izmaiņas atkarībā no lokalizācijas netika konstatētas.

PATEICĪBAS

Vēlos pateikties diplomdarba vadītājai dr. med. Ilzei Kikustei par unikālu iespēju izstrādāt diplomdarbu viņas vadībā un visai GISTAR pētījuma darba grupai prof. Mārča Lejas vadībā par iespēju būt daļai no šī projekta un dot savu pienesumu kuņģa pirmsvēža stāvokļu dinamiskas izsekošanas pētniecībā. Pateicos arī gremošanas slimību centra GASTRO valdes priekšsēdētājam dr. med. Ivaram Tolmanim par iespēju izstrādāt darbu šajā iestādē un strādāt ar „GASTRO” centra datubāzi, kā arī GASTRO centra kolektīvam par atsaucību datu vākšanas procesā.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Alyssa M. Krasinskas, J. D. G. (2018). Immunohistology of the Gastrointestinal Tract-ClinicalKey. In *Diagnostic Immunohistochemistry* (5th ed., pp. 509–541). Elsevier. Retrieved from <https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/book/3-s2.0-B9780323477321000143>
2. Annie On On Chan, MD, Benjamin Wong, DSc, MD, P. (2017). Epidemiology of gastric cancer - UpToDate. Retrieved May 5, 2018, from <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer>
3. Baek, D. H., Kim, G. H., Park, D. Y., Lee, B. E., Jeon, H. K., Lim, W., & Song, G. A. (2015). Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterology*, *15*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0249-7>
4. Bass, A. J., Thorsson, V., Shmulevich, I., Reynolds, S. M., Miller, M., Bernard, B., ... Liu, J. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, *513*(7517), 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
5. Capelle, L. G., de Vries, A. C., Haringsma, J., Ter Borg, F., de Vries, R. A., Bruno, M. J., ... Kuipers, E. J. (2010). The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*, *71*(7), 1150–1158. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.12.029>
6. Carcas, L. P. (2014). Gastric cancer review. *Journal of Carcinogenesis*, *13*, 14. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.146506>
7. Cho, S., Choi, I. J., Kook, M., Nam, B., Kim, C. G., Lee, J. Y., ... Kim, Y. (n.d.). Staging of intestinal-and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. <https://doi.org/10.1111/apt.12515>
8. CORREA, P., & PIAZUELO, M. B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, *13*(1), 2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
9. Dicken, B. J., Bigam, D. L., Cass, C., Mackey, J. R., Joy, A. A., & Hamilton, S. M. (2005). Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of Surgery*, *241*(1), 27–39. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621988>

10. Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., de Vries, A. C., Marcos-Pinto, R., Monteiro-Soares, M., O'Connor, A., ... Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. (2012). Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, *44*(1), 74–94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>
11. Dixon, Michael F.; Genta, Robert; Yardley, John; Correa, P. (1994). Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney...: The American Journal of Surgical Pathology. *The American Journal of Surgical Pathology*, *20*(10), 1161–1181. Retrieved from https://journals.lww.com/ajsp/Abstract/1996/10000/Classification_and_Grading_of_Gastritis__The.1.aspx
12. El-Zimaity, H. M. T., Ramchatesingh, J., Saeed, A., & Graham, D. Y. (2001). Papers Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol*, *54*, 679–683. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1731522/pdf/v054p00679.pdf>
13. Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R., & Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *3*(3), 251–261. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021>
14. Isajevs, S., Liepniece-Karele, I., Janciauskas, D., Moisejevs, G., Putnins, V., Funka, K., ... Leja, M. (2014). Gastritis staging: Interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Archiv*, *464*(4), 403–407. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1544-3>
15. Jorge Lage MD, Medical Doctor and Master Degree, Noriya Uedo MD, Mário Dinis-Ribeiro MD, PhD and Kenshi Yao MD, P. (2016). Surveillance of patients with gastric precancerous conditions- ClinicalKey. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, *30*(6), 913–922. Retrieved from <https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/journal/1-s2.0-S1521691816300683>

16. Lauwers, G. Y. (n.d.). Lauwers-Early gastric neoplasms EARLY GASTRIC NEOPLASMS: DIAGNOSES AND IMPLICATIONS. Retrieved from <http://uscapknowledgehub.org/site~/99th/pdf/companion19h03.pdf>
17. Lauwers, G. Y., & Riddell, R. H. (1999). Gastric epithelial dysplasia. *Gut*, *45*(5), 784–790. <https://doi.org/10.1136/GUT.45.5.784>
18. M. Ruge, P. Correa, F. Di Mario, E. El-Omar, R. Fiocca, K. Geboes, R.M. Genta, D.Y. Graham, T. Hattori, P. Malfertheiner, S. Nakajima, P. Sipponen, J. Sung, W. Weinstein, M. V. (2008). OLGA staging for gastritis: A tutorial- *ClinicalKey. Digestive and Liver Disease*, *40*(8), 650–658. Retrieved from <https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/journal/1-s2.0-S1590865808000893>
19. Massimo Ruge MD, FACG, Matteo Fassan, Marco Pizzi, Gianmaria Pennelli, Donato Nitti, F. F. (2011). Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping- *ClinicalKey. Human Pathology*, *42*(10), 1539–1544. Retrieved from <https://datubazes.lanet.lv:5250/#!/content/journal/1-s2.0-S0046817711000347>
20. Megraud, F., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Mc, E., Malfertheiner, P., Megraud, F., ... To Professor, C. (n.d.). Gastrointestinal Ischemia View project Clinical Nutrition View project Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
21. Park, Y. H., & Kim, N. (2015). Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *Journal of Cancer Prevention*, *20*(1), 25–40. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25>
22. Park YH, K. N. (2015). Kimura-Takemoto classification of chronic atrophic gast | Open-i. Retrieved May 6, 2018, from https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC4384712_jcp-20-25f6&req=4
23. Statistikas dati - Slimību profilakses un kontroles centrs. (2017). Retrieved May 6, 2018, from <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1>
24. Stomach and Proximal Duodenum: Inflammatory and Miscellaneous Disorders | Abdominal Key. (2016). Retrieved May 6, 2018, from <https://abdominalkey.com/stomach-and-proximal-duodenum-inflammatory-and->

miscellaneous-disorders/

25. Sung, J. K. (2016). Diagnosis and management of gastric dysplasia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(2), 201–209. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>
26. Van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., & Prenen, H. (2016). Gastric cancer. *The Lancet*, 388(10060), 2654–2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30354-3)
27. WHO. (2012). Fact Sheets by Population. Retrieved May 5, 2018, from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
28. You, W. C., Blot, W. J., Chang, Y. S., Li, J. Y., Jin, M., Zhao, Y. X., ... Xu, G. W. (1992). Comparison of the anatomic distribution of stomach cancer and precancerous gastric lesions. *Japanese Journal of Cancer Research : Gann*, 83(11), 1150–1153. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1483930>

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „_____Kuņģa pirmsvēža stāvokļu pacientu dinamiska novērošana_____”
_____” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____ Kristīne Žarkova _____ 14.05.2018. _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: _____ dr.med. Ilze Kikuste _____ 14.05.2018 _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____ asoc.prof. Ilva Daugule, dr.med. _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____ 14.05.2018. _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2018., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)