

# Хронічний атрофічний гастрит як передрак: еволюція уявлень від Сіднейського консенсусу до Маастрихт VI

Ю. М. Степанов<sup>id</sup> A,E,F, Ю. А. Гайдар<sup>id</sup> C, О. А. Мальцева<sup>id</sup> \*B,D

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – навести еволюцію уявлень, систем і класифікацій гастритів: Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Хьюстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGА/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.).

**Матеріали та методи.** Під час роботи проаналізували 25 джерел інформації.

**Результати.** Хронічний гастрит (ХГ) – клініко-морфологічний діагноз, а клінічні форми (типи) гастритів, що розрізняють, мають характерні морфологічні критерії. В Сіднейській системі окремо описують зміни в антрумі та тілі шлунка. Тому досі немає чітких критеріїв стратифікації ризику раку шлунка (РШ), і це ускладнює об'єктивний аналіз прогресування запалення й атрофії. OLGА/OLGIM системи запропоновано для визначення стадії атрофії та кишкової метаплазії (КМ). Автори Кіотського консенсусу доповнюють та уточнюють етіологічний розділ ХГ. У MAPS II хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) і КМ оцінюють як передракові стани, оскільки вони збільшують ризик розвитку раку шлунка та є фоном для виникнення дисплазії та аденокарциноми. Пацієнтам із дисплазією та без видимих змін слизової оболонки рекомендована високороздільна ендоскопія з забарвленням. Їх необхідно обстежувати через 6 місяців, якщо виявлено високий ступінь дисплазії, та через 12 місяців при низькому. Хворі з КМ та однією локалізацією мають високий ризик виникнення раку шлунка. Однак високий ризик не дає підстав для наступного спостереження в багатьох випадках, коли високоякісна ендоскопія з біопсією не показує тяжкої атрофії. Пацієнтам із КМ однієї локалізації з фамільною історією раку або з неповною КМ і персистенцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) хромоендоскопія з біопсією показана 1 раз на 3 роки. Хворих із розширеними станами атрофічної агресії (виражені атрофічні зміни та/або КМ в антрумі й тілі за системою OLGА/OLGIM III/IV) необхідно обстежувати шляхом хромоендоскопії з біопсією кожні 3 роки. Пацієнтам зі значною атрофією та сімейним раком показані хромоендоскопія та біопсія кожні 1–2 роки після первинної діагностики. Хворим на аутоімунний гастрит діагностика рекомендована кожні 3–5 років. Згідно з Маастрихт VI, *H. pylori* – основний етіологічний фактор аденокарциноми шлунка, включаючи проксимальний рак шлунка.

**Висновки.** Після ретельного вивчення й аналізу зробили висновок про поступовий розвиток принципів доказової медицини в питанні щодо удосконалення клініко-морфологічної діагностики хронічного атрофічного гастриту як передраку шлунка.

## Ключові слова:

хронічний атрофічний гастрит, *H. pylori*, метаплазія, дисплазія, передрак.

## Патологія. 2022.

T. 19, № 3(56).

C. 227-235

## \*E-mail:

18superangel@gmail.com

## Chronic atrophic gastritis as a precancer: the evolution of ideas from the Sydney consensus to Maastricht VI

Yu. M. Stepanov, Yu. A. Haidar, O. A. Maltseva

**Aim.** The purpose of the work is the evolution of systems and classifications of gastritis: Sydney Consensus (1990), Houston Modification (1994), OLGА/OLGIM (2008), Kyoto (2014), MAPS II (2019), Maastricht IV (2022).

**Materials and methods.** During the work, 25 sources of information were used.

**Results.** Chronic atrophic gastritis (ChAG) is a clinical and morphological diagnosis, and the presented clinical forms (types) of gastritis have characteristic morphological criteria. According to the Sydney system, changes in the antrum and body of the stomach are described separately. This has led to a lack of clear risk stratification criteria for CG and also complicates the objective analysis of regression of inflammation and atrophy. OLGА/OLGIM systems were proposed to determine the stage of atrophy and IM. The authors of the Kyoto consensus add and clarify the etiological section of ChAG. In MAPS II, ChAG and IM are considered precancerous conditions, as they increase the risk of developing gastric cancer and are the background for the occurrence of dysplasia and adenocarcinoma. For patients with dysplasia and the absence of visible changes in the mucous membrane, high-resolution endoscopy with staining is recommended. They should be examined after 6 months for a high degree of dysplasia and after 12 months for a low degree of dysplasia. Patients with IM and one localization have a high risk of developing gastric cancer. However, the high risk does not give the right to follow up in the majority of cases when high-quality endoscopy with biopsy does not show severe atrophy. Patients with IM of one location, with a family history of cancer, or with incomplete IM and persistence of *H. pylori* chromo endoscopy with biopsy must be done once every 3 years. Patients with extended fields of atrophic aggression (pronounced atrophic changes) or IM in the antrum and body, OLGА/OLGIM III/IV should be screened with chromoendoscopy with biopsy every 3 years. Patients with significant atrophy and familial cancer benefit from chromoendoscopy and biopsy every 1–2 years after initial diagnosis. Patients with autoimmune gastritis are recommended to be screened every 3–5 years. According to Maastricht VI, *H. pylori* is the main etiological factor of gastric adenocarcinoma, including proximal gastric cancer.

**Conclusions.** After careful study and analysis, we came to the conclusion about the gradual development of the principles of evidence-based medicine in the issue of improving the clinical and morphological diagnosis of chronic atrophic gastritis as a precancerous of the stomach.

## Key words:

chronic atrophic gastritis, *H. pylori*, metaplasia, dysplasia, cancer, precancer.

## Pathologia

2022; 19 (3), 227-235

## Мета роботи

Навести еволюцію уявлень, систем і класифікацій гастритів: Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Х'юстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGA/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.).

Нова історія класифікації хронічного гастриту (ХГ) бере початок в 1990 році з Сіднейської системи, що схвалена в Сідней на IX Міжнародному конгресі гастроентерологів [1]. За цієї класифікацією розрізняють хронічний, гострий та особливі форми (реактивний, лімфоцитарний, еозинофільний, гіпертрофічний, гранулематозний тощо). Провідна роль у діагностиці гастритів належить етіології, особливостям морфологічних змін слизової оболонки та локалізації цих змін.

### Класифікація хронічного гастриту за Сіднейською системою

Морфологічні зміни: ступінь та активність запалення, атрофія шлункових залоз, метаплазія, обмінення слизової *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Етіологічні фактори: інфекційні (*H. pylori*), неінфекційні (аутоімунний, алкогольний, постгастрорезекційний, зумовлений прийманням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), спричинений хімічними агентами).

Визначені морфологічні зміни гастритів доповнено аналізом ендоскопічних категорій: еритематозний / ексудативний гастрит, пласкі ерозії, підняті ерозії, геморагічний гастрит, гіперпластичний гастрит, гастрит, що супроводжується дуоденогастральним рефлюксом (ДГР) (рефлюкс-гастрит).

Встановлення діагнозу хронічний гастрит ґрунтується на таких ознаках, як локалізація патологічного процесу, гістологічні та макроскопічні зміни слизової оболонки та етіологічні фактори.

### Х'юстонська класифікація ХГ

У 1994 р. запропонована Х'юстонська класифікація ХГ (табл. 1), що є модифікацією Сіднейської класифікації, опублікована в 1996 р. [1] Основні патоморфологічні зміни визначають у 5 гастробіоптах: в одному з кута шлунка, двох із тіла, двох з антруму.

Візуальна аналогова шкала є складовою Сіднейської класифікації. Наявність і вираженість патологічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ) описують у балах відповідно до 4-рівневої візуальної аналогової шкали: 0 балів – немає ознаки; 1 – незначні прояви, 2 – помірні, 3 – виражені.

Сіднейська система, що визначила клінічну класифікацію ХГ, не втратила актуальності донині і є загально визнаною у більшості країн світу [2,3]. Проте Сіднейсько-Х'юстонська класифікація має певні недоліки, як-от відсутність клінічних показників стадії перебігу захворювання (загострення, ремісія) та функціонального оцінювання секреторної функції шлунка (нормальна, підвищена або знижена секреція соляної кислоти) [4].

У Сіднейській системі розрізняли такі фенотипи хелікобактерного гастриту: класичний, антральний і фундальний (мультифокальний) [2]. Саме гістологічні особливості гастриту, а не вираженість запалення визначають клінічні наслідки інфікування *H. pylori*. Встановлено, що у 1 % хворих на антральний

ХГ щорічно виникають дуоденальні виразки («виразковий» фенотип ХГ), але у них не розвивається рак шлунка (РШ). У 1 % пацієнтів із фундальним і мультифокальним гастритом виникає РШ, і майже не виявляють дуоденальні виразки (раковий фенотип ХГ). Можливе пояснення – фенотип *H. pylori* асоційованого гастриту впливає на секрецію соляної кислоти [5].

Втім, Сіднейська система переконливо свідчить, що ХГ – клініко-морфологічний діагноз, а наведені клінічні форми (типи) гастритів мають характерні морфологічні ознаки. За роки, що минули після ухвалення Сіднейської системи, уточнено та деталізовано окремі аспекти формування ХГ, розширено розуміння патоморфозу захворювання, запропоновано нові класифікації передракових змін СОШ.

Безумовно, найпоширенішою формою ХГ є неатрофічний (поверхневий) гастрит. Інфекція *H. pylori* – його провідний етіологічний фактор.

Атрофію СОШ визначають як втрату шлункових залоз із заміщенням їх метаплазованим епітелієм або фіброзною тканиною. Це наслідок порушеного клітинного оновлення; атрофічний гастрит виникає в результаті виразки з деструкцією СОШ або хронічного запального процесу. Розрізняють два принципово різні шляхи виникнення атрофії: перший – внаслідок прямого пошкодження або в результаті запальної відповіді деструкції зазнає залозистий апарат; другий – вибіркова деструкція спеціалізованих епітеліальних клітин відбувається в умовах збереження стовбурових клітин. Обидва механізми спостерігають при хронічній *H. pylori* інфекції [6]. Втім, прямий вплив бактерій і їхніх продуктів призводить до пошкодження епітелію та спричиняє атрофію залоз [7]. У результаті зменшення об'єму залозистої тканини відбувається її заміщення фіброзною. Проте атрофію можна визначати і як втрату функціонально активних спеціалізованих клітин, тобто як втрату парієтальних і основних клітин без деструкції залоз. При цьому спеціалізовані клітинні елементи фундального залоз заміщаються тубулярними залозистими структурами із шийкових мукоцитів. Таку часткову атрофію або «преатрофію» виявляли в пацієнтів з аутоімунним гастритом, а в тварин часто визначали і при аутоімунному гастриті, й у разі інфікування бактеріями роду *Helicobacter*. В останніх випадках спеціалізовані кислотопродукувальні клітини заміщаються слизовими клітинами («псевдопілорична метаплазія») [5,8].

Частота виникнення та ступінь тяжкості атрофії в пацієнтів із ХГ неухильно збільшується з віком. Спостерігають поширення СОШ антрального типу на ділянку тіла шлунка зі зміщенням у проксимальному напрямі межі тіло / антрум. В іншому варіанті така пілоризація залоз тіла шлунка відбувається мультифокально на всій СОШ. Така атрофія зазвичай максимально виражена на малій кривизні в ділянці інцизури. Виникнення атрофії може бути наслідком аутоімунного процесу. Вважають, що формування аутоімунного гастриту пов'язане з порушеннями імунологічної реактивності, що зазвичай спадково зумовлена.

Отже, розрізняють два головні механізми виникнення атрофії СОШ. Перший спричинений ушкодженням проліферації та/або деструкцією залоз внаслідок

Таблиця 1. Х'юстонська класифікація хронічного гастриту [1]

Тип гастриту	Етіологічні фактори	Синоніми (попередні класифікації)
Неатрофічний	<i>H. pylori</i> , інші фактори	Поверхневий Хронічний Гастрит типу гіперсекреторний
Атрофічний аутоімунний	Імунні механізми	Гастрит типу А. Дифузний. Гастрит тіла шлунка, асоційований із В12 дефіцитною анемією та зниженою секрецією
Атрофічний мультифокальний	<i>H. pylori</i> , порушення харчування, фактори довкілля	Змішаний гастрит типу А та В
<b>Особливі форми</b>		
Хімічний	Хімічні подразники, жовч (ДГР), приймання НПЗЗ	Реактивний гастрит реактивний рефлюкс гастрит
Радіаційний	Променеве ураження	
Лімфоцитарний	Ідіопатичний, імунні механізми, глютен, <i>H. pylori</i>	Гастрит, асоційований з ціліацією
Гранулематозний	Хвороба Крона, саркоїдоз, гранулематоз Вегенера, сторонні тіла, ідіопатичний	Ізольований гранулематоз
Еозинофільний	Харчова алергія, інші алергени	Алергічний
Інші інфекційні	Бактерії (крім <i>H. pylori</i> ), гриби, паразити	
Гігантський гіпертрофічний	Хвороба Менетріє	

і прямої бактеріальної дії, і запальної відповіді організму господаря. Інший механізм опосередкований аутоімунними реакціями, що викликають поступове руйнування залозистих епітеліоцитів зі збереженням стовбурових клітин.

У 2002 році Міжнародна група з вивчення атрофії, до якої увійшли авторитетні вчені М. Rugge, Р. Correa, М. F. Dixon та інші, запропонувала розрізнати два основні типи атрофії: неметапластичний і метапластичний [9].

Морфологічна класифікація атрофічного гастриту (Міжнародна група з вивчення атрофії, 2002):

0. Атрофії немає;
1. Невизначена атрофія;
2. Атрофія;
- 2.1. Метапластична;
- 2.1.1. Незначна;
- 2.1.2. Помірна;
- 2.1.3. Тяжка;
- 2.2. Неметапластична;
- 2.2.1. Незначна;
- 2.2.2. Помірна;
- 2.2.3. Тяжка.

У цій класифікації уточнено визначення атрофії як не лише зменшення кількості залоз, але й зменшення залоз, властивих цій зоні СОШ. Отже, якщо в біопатії виявлено кишкову чи пілоричну метаплазію, патологоанатом має діагностувати атрофію.

Ця класифікація дає змогу ефективніше стратифікувати пацієнтів із ризиком виникнення РШ. Метапластична та неметапластична атрофії мають три ступені тяжкості. Морфологічними критеріями тяжкої атрофії вважають втрату понад 60 % залоз, помірною – 30–60 %, легкою – менше ніж 30 % залоз [9].

Кишкова метаплазія – перетворення одного різновиду тканини на іншу, відмінну від першої. Метаплазія є непухлинною зміною клітинного фенотипу, що виникає у відповідь на вплив несприятливих умов довкілля. Змінений фенотип є наслідком соматичних мутацій стовбурових клітин або епігенетичних змін, що спричиняють порушення диференціювання клітин [4, 10].

У результаті метаплазії порушується нормальна функція тканини, спричиняючи її перетворення на злоякісну пухлину. У СОШ кишкова метаплазія (КМ) є переходом від шлункового епітеліального фенотипу

до тонкого або товстокишкового епітеліального фенотипу. Традиційно розрізняють повну та неповну КМ. Повна (тонкокишкова) КМ, або тип I характеризується наявністю клітин Панета і бокаловидних клітин, що продукують сіаломуцини, характерні для тонкокишкової слизової оболонки. Неповна КМ включає II та III типи, що характеризуються наявністю призматичного епітелію та келихоподібних клітин, які продукують сіаломуцини та/або сульфомуцини [4, 10]. Трансмембранні глікопротеїни (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) нині активно вивчають. Якщо нормальна СОШ експресує муцини MUC1, MUC5AC і MUC6, то в разі виникнення патологічного стану склад муцинів змінюється. Встановлено, що експресія MUC13 характерна для кишкового типу раку [10].

У деяких осіб метаплазований епітелій зазнає наступних геномних і фенотипічних змін із виникненням дисплазії, може прогресувати до інвазивної пухлини. Термін «шлункова епітеліальна дисплазія» передбачає наявність епітелію з вираженими клітинними, структурними аномаліями та значною схильністю до неопластичної трансформації незалежно від наявності метаплазії [11]. Природу дисплазії досі не з'ясовано.

Ділянки з епітеліальною дисплазією виявляють навколо ділянок РШ кишкового типу в деяких, але не у всіх випадках. Це передбачає імовірність прогресування дисплазії до карциноми, подібно до виникнення колоректального раку з аденоми [12]. Дисплазію епітелію, особливо тяжку, визначають як облігатне явище на етапі існування раку *in situ*, і зазвичай патологи визначають її як передракові зміни [13]. Донедавна були істотні відмінності в інтерпретації неопластичних змін шлунка японськими та західноєвропейськими морфологами.

Дисплазію високого ступеня, діагностовану європейськими, японськими дослідниками, визначали як неінвазивний рак. Для уніфікації оцінювання дисплазії в 1998 році спочатку було схвалено Падуанську класифікацію шлункової дисплазії [14], а пізніше цього ж року у Відні група провідних морфологів досягла консенсусу щодо класифікації пухлин травного тракту. Цей консенсус відомий як Віденська класифікація шлунково-кишкової епітеліальної неоплазії [15].

**Віденська класифікація** (1998 р.) шлунково-кишкової епітеліальної неоплазії [15]:

Категорія 1. Немає неоплазії / дисплазії;

Категорія 2. Невизначеність щодо неоплазії / дисплазії;

Категорія 3. Неінвазивна неоплазія низького ступеня (аденома / дисплазія низького ступеня);

Категорія 4. Неінвазивна неоплазія високого ступеня;

4.1. Високий ступінь аденоми / дисплазії;

4.2. Неінвазивний рак (carcinoma in situ);

4.3. Припущення про інвазивний рак;

Категорія 5. Інвазивна неоплазія;

5.1. Внутрішньослизивий рак;

5.2. Рак з поширенням на підслизовий шар або глибше.

Віденська класифікація визначає стратегію клінічного ведення пацієнта з шлунковою дисплазією.

Категорія 1 (відсутність неоплазії або дисплазії) передбачає виявлення нормальної слизової оболонки, а також слизової з реактивними, регенеративними, гіперпластичними атрофічними та метапластичними змінами. Наступне обстеження може не знадобитися. Категорія 2 (невизначеність щодо неоплазії або дисплазії) потребує наступних досліджень для з'ясування природи ураження. При категорії 3 неоплазія є, але ризик виникнення інвазивного раку низький, тому рекомендовано місцеве лікування ураження або спостереження. У разі категорії 4 є ризик інвазії та росту пухлини, тому хворим показані ендоскопічна резекція слизової оболонки або хірургічне лікування. Хворим категорії 5 показано термінове оперативне лікування в зв'язку з небезпекою зростання пухлини надалі та метастазування.

У разі використання Віденської класифікації часто та збігів патоморфологічних висновків японських і західноєвропейських фахівців збільшилася майже вдвічі.

Втім, у поясненні до Віденської класифікації наведено, що ця градація дисплазій важлива насамперед під час досліджень, а не для клінічної практики. У практичній роботі здебільшого використовують двостадійний поділ на дисплазії низького та високого ступенів. Виявлення у пацієнта дисплазії високого ступеня вважають облігатним передраком, вона є показанням до хірургічного лікування (ендоскопічної мукозектомії або резекції шлунка). Виявлення дисплазії низького ступеня потребує ретельного перегляду діагнозу кількома патологами та динамічного спостереження за пацієнтом [2].

**Система OLGA/OLGIM.** Найважливішим під час діагностики та лікування атрофічного гастриту є профілактика раку шлунка. Відомо, що в Сіднейській системі зміни в антрумі та тілі шлунка наведено окремо, тому немає чітких критеріїв стратифікації ризику РШ, ускладнено об'єктивний аналіз регресу запалення та атрофії. У 2008 році група експертів запропонувала нову систему оцінювання гастриту – OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [16,17], пізніше – OLGIM (Operative Link for Gastritis Assessment for Intestinal Metaplasia) [3].

Ці системи застосовують для оцінювання гістологічних ознак активності запалення й атрофії в антральному відділі (3 біоптати) і тілі шлунка (2 біоптати) з наступним визначенням інтегральних показників

– ступеня та стадії хронічного гастриту. У кожному з 5 біопатів (три з антрального відділу, два з тіла шлунка) оцінюють по 10 правильно орієнтованих залоз. Визначають, скільки їх атрофовано, після множення на 10 обраховують відсоток атрофії. Відсотки, отримані для кожного біоптату, складають, а потім ділять на 2 для тіла, на 3 – для антрального відділу. Отримують середній відсоток атрофії, після цього відсотки переводять у бали: немає атрофії (0 %) – 0 балів, слабка (1–30 %) – 1, помірна (31–60 %) – 2, тяжка атрофія (понад 60 %) – 3 бали. Як ступінь гастриту визначають вираженість сумарної запальної інфільтрації (нейтрофільними лейкоцитами та мононуклеарними клітинами), як стадію – вираженість атрофії. Ризик раку тим вищий, чим більша атрофія та чим більший об'єм ураження. Пацієнти з III та IV стадіями атрофії належать до групи високого ризику виникнення некардіального РШ.

На наш погляд, система OLGA/OLGIM має дві істотні переваги порівняно з попередніми класифікаціями. По-перше, визначення стадії атрофії дає змогу визначити ризик виникнення РШ у пацієнта, по-друге, завдяки інтегральному підходу можна об'єктивно визначити наявність і вираженість регресу ступеня запалення та стадії атрофії в результаті лікування та спостереження (рис. 1).

**Киотський консенсус.** Нова етіологічна класифікація ХГ запропонована у 2015 році на Міжнародному консенсусі у м. Киото (Японія) групою міжнародних експертів з Японії, Голландії, США, Німеччини та Італії. За заявою авторів-упорядників, її метою є покращення діагностики ХГ як захворювання, що підвищує ризик виникнення РШ [3]. Автори Киотського консенсусу зазначають, що він не скасовує ні Сіднейську класифікаційну систему ХГ та її Х'юстонський варіант, ні систему OLGA, але доповнює та уточнює їхню етіологічний розподіл. Автори визнають середній рівень доказовості цього консенсусу.

За класифікацією ХГ, що викладена в Киотському консенсусі, за етіологією розрізняють [18]:

I. Аутоімунний ХГ (етіологія невідома; аутоімунний патогенез);

II. Інфекційний ХГ:

1. *Helicobacter pylori* індукований ХГ;

2. Бактеріальний нехелікобактерний ХГ:

а) зумовлений ентерококами;

б) спричинений мікобактеріями;

в) зумовлений блідною трепонею (*Lues*);

3. Вірусний ХГ:

а) зумовлений ентеровірусом;

б) спричинений цитомегаловірусом;

4. Грибковий ХГ:

а) при шлунковому мікозі;

б) при шлунковому кандидозі;

в) при шлунковому гістоплазмозі;

5. Паразитарний ХГ:

а) спричинений криптоспоридіями;

б) зумовлений шлунковим стронгілоїдозом;

в) спричинений шлунковим анізакидозом;

III. Екзогенний ХГ:

1. Лікарський ХГ;

2. Алкогольний ХГ;

3. Радіаційний ХГ;

4. ХГ, спричинений хімічними речовинами;

IV. ХГ, зумовлений впливом специфічних причин:

1. Лімфобластний ХГ;

2. Хвороба Менетріє (P. E. Menetrier) – гігантський гіпертрофічний ХГ;

3. Алергічний ХГ;

4. Еозинофільний ХГ;

V. Вторинний ХГ, спричинений іншими захворюваннями:

1. ХГ при саркоїдозі;

2. ХГ при васкулітах;

3. ХГ при хворобі Крона (Крон-гастрит).

Крім етіологічного розмежування ХГ, за Кіотською класифікацією розрізняють ХГ за морфологічними критеріями: виразністю (активністю) запального процесу; ступенем атрофічного процесу та кишкової метаплазії у слизовій оболонці шлунка, – які підвищують ризик виникнення РШ. Морфологічні дані отримують під час ендоскопічної прицільної шлункової біопсії з антруму та тіла шлунку, оцінюють активність запального процесу та вираженість атрофії СОШ згідно з морфологічною класифікацією атрофічного ХГ [18,19].

Наголосимо, що в розділі про інфекційний ХГ немає синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), гепатитів В і С, у розділі про екзогенний ХГ не висвітлено вплив НПЗЗ, наркотиків, у розділі про вторинний ХГ немає даних щодо колагенозів тощо.

**MAPS II (Consensus Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach)** схвалено в 2019 році [2]. Пацієнти з хронічним атрофічним гастритом (ХАГ) і кишковою метаплазією мають ризик виникнення аденокарциноми шлунка. Для виявлення передракових змін і раку застосовують високороздільну ендоскопію з хромоендоскопією (ХЕ), яка перевершує просту ендоскопію. ХЕ з біопсією дає змогу виявляти стадію гастриту, метапластичні та неопластичні зміни у шлунку. Біопсію треба здійснювати в зоні найменше двох топографічних місцях шлунка (з антрального відділу та тіла), поміщати в дві окремі віали. Пацієнти з невеликою або помірною атрофією, що обмежена антральним відділом, не мають необхідності в продовженні спостереження. Пацієнтам з КМ, що виявлена в одному місці шлунка, але які мають рак у найближчих родичів, неповну КМ або персистенцію *Helicobacter pylori* в шлунку, ХЕ з ендоскопією та біопсією повторно виконують один раз на 3 роки. Хворі на атрофічний пангастрит мають проходити обстеження за допомогою високоякісної ендоскопії з ХЕ кожні 3 роки. Пацієнтів із дисплазією та без ендоскопічно виявлених дефектів шлунка повторно обстежують із ХЕ. Хворим з ендоскопічно виявленими ураженнями шлунка з дисплазією низького або високого ступеня або з карциномною обов'язково призначають спостереження та лікування. Усунення *H. pylori* сприяє вилікуванню неатрофічного хронічного гастриту, може призводити до регресії атрофічного гастриту, зменшення ризику виникнення раку шлунка. Ерадикація *H. pylori* рекомендована пацієнтам з неоплазією після ендоскопічного видалення шлунка.

Основні положення MAPS II:

1. Пацієнти з атрофічним гастритом або кишковою метаплазією мають ризик виникнення аденокарциноми шлунка;

2. Гістологічно підтверджена кишкова метаплазія є більш надійною ознакою атрофії у слизовій оболонці шлунка;

3. Пацієнти з атрофією та/або КМ, що пошкоджують обидва відділи (антрум і тіло), мають високий ризик виникнення аденокарциноми шлунка;

4. Високий ступінь дисплазії та інвазивну карциному вважають результатом атрофічного гастриту або КМ;

5. Пацієнтам з ендоскопічно підтвердженою дисплазією низького та високого ступенів або карциномною необхідно здійснити стадіювання та призначити адекватне лікування;

6. Звичайна ендоскопія не доцільна для диференціювання та розпізнавання передракових змін у шлунку;

7. Високороздільна ендоскопія з хромоендоскопією має переваги над звичайною ендоскопією під час діагностики шлункових передракових змін через взяття біопсій для стадіювання атрофії та визначення метапластичних змін, неопластичних уражень;

8. Для адекватного стадіювання шлункових передракових змін верхня гастроінтерстінальна ендоскопія має передбачати взяття шлункових біоптатів для діагностики *H. pylori* та ідентифікації III–IV стадії атрофічного гастриту;

9. Біопсію виконують не менше ніж на двох топографічних місцях (антрум і тіло на малій і великій кривизні), біоптати поміщають в окремі віали, маркують. Додаткові біопсії з місць, де можлива неоплазія, виконують окремо;

10. Системи для гістопатологічного стадіювання OLGA та OLGIM обґрунтовані визначенням істотної атрофії шлунка. Якщо ці системи використовують для стратифікації, то біопсії беруть окремо;

11. Низький рівень сироватки пепсиногену I або низький рівень пепсиногену II та їхнє співвідношення рекомендовані для визначення високих стадій атрофічного гастриту й ендоскопічного дослідження для пацієнтів, коли серологія негативна для *H. pylori* інфекції;

12. Пацієнтам із дисплазією та без видимих змін слизової оболонки рекомендована високороздільна ендоскопія з забарвленням. Таких хворих необхідно обстежувати через 6 місяців при високому ступені дисплазії, через 12 місяців – при низькому;

13. Хворі з КМ та однією локалізацією мають високий ризик виникнення РШ. Втім, високий ризик не обґрунтовує наступне спостереження в багатьох випадках, коли високоякісна ендоскопія з біопсією не виявила тяжку атрофію;

14. Пацієнтам із КМ однієї локалізації, фамільною історією раку або з неповною КМ та персистенцією *H. pylori* хромоендоскопія з біопсією показана один раз на 3 роки;

15. Хворих із розширеними станами атрофічної агресії (виражені атрофічні зміни або КМ в антрумі та тілі, OLGA/OLGIM III/IV) треба обстежувати за допомогою ХЕ з біопсією кожні 3 роки;

16. Пацієнтам зі значною атрофією та сімейним раком призначають ХЕ та біопсію кожні 1–2 роки після первинної діагностики;

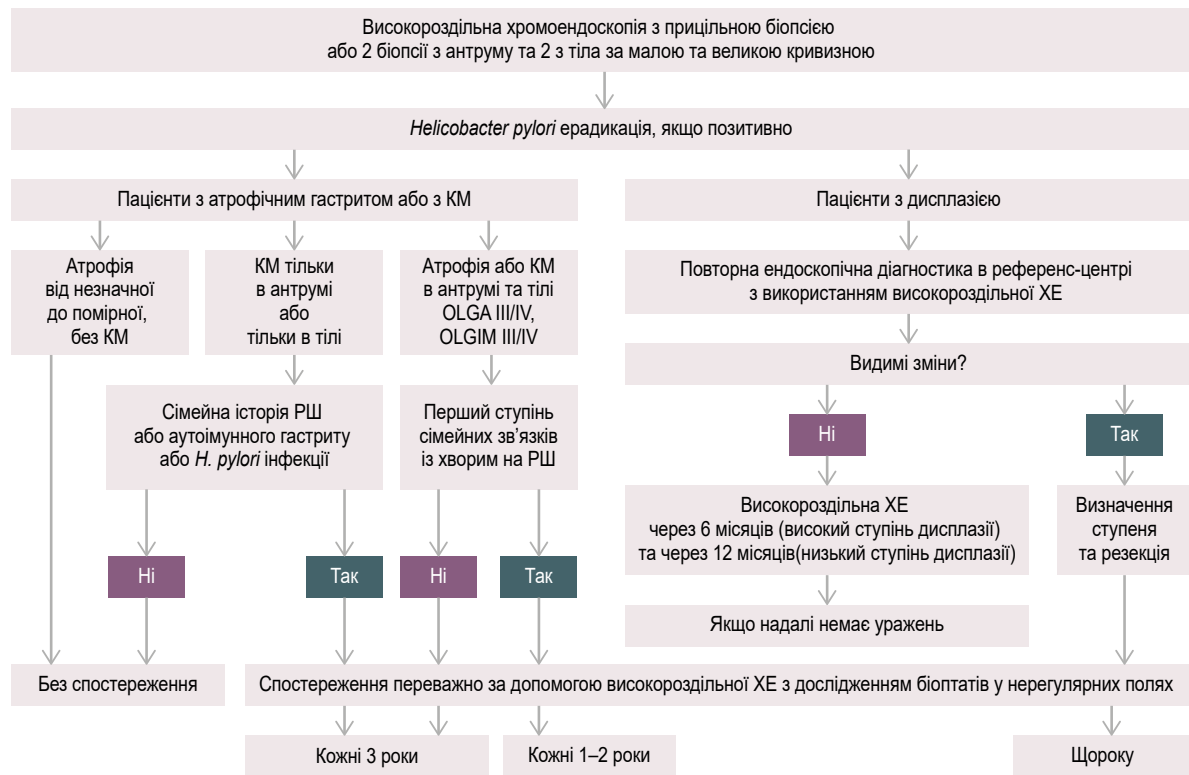


Рис. 1. Імовірний алгоритм ведення пацієнтів з атрофічним гастритом, КМ, дисплазією кишкового епітелію, OLGA, OLGIM [2].

17. Хворим на аутоімунний гастрит рекомендована діагностика кожні 3–5 років.

18. Ерадикація *H. pylori* виліковує неатрофічний хронічний гастрит, може сприяти регресії атрофічного гастриту та зменшує ризик раку шлунка;

19. У пацієнтів зі встановленою КМ ерадикація *H. pylori* не зменшує ризик РШ, але знижує запалення та атрофію в шлунку.

Рак шлунка залишається всесвітньою проблемою [20]. Інтерстиціальний тип карциноми шлунка – кінцева стадія процесу запалення – атрофії – метаплазії – дисплазії – карциноми, що відомий як каскад Correa. Хронічний атрофічний гастрит та кишкову метаплазію визначають як передракові стани, оскільки вони збільшують ризик розвитку раку шлунка та є фоном для виникнення дисплазії та аденокарциноми. Стадії атрофічного гастриту визначають як помірну (помірна атрофія) або як КМ (найкращий маркер атрофії), що ушкоджують обидва відділи (антрум і тіло) слизової оболонки. У MAPS II, OLGA та OLGIM системах запропонували визначення стадії атрофії та КМ. OLGA та OLGIM системи мають мінімальні відмінності щодо оцінювання ризику виникнення раку шлунка [19,21], але OLGIM має перевагу в визначенні стадії змін слизової оболонки [22,23].

Тяжка шлункова дисплазія – передостання стадія в розвитку раку шлунка. За гістологічним визначенням, це неоплазія епітелію без очевидної інвазії. Всесвітня організація охорони здоров'я пропонує класифікацію інтраепітеліальних дисплазій / неоплазій, що харак-

теризуються різною неопластичною проліферацією епітелію та різним поліморфізмом клітин [24].

При низькому ступені інтраепітеліальної неоплазії / дисплазії вона проявляється мінімальною архітектурною невпорядкованістю та м'якою або середньою клітинною атипією.

Високий ступінь інтраепітеліальної неоплазії / дисплазії передбачає наявність неопластичних клітин (зазвичай кубоїдальних), більше ніж стовпчастих із значним ядерно-цитоплазматичним відношенням, помітним амфобільним ядром, більш помітною невпорядкованістю архітектури, численними мітозами, що можуть бути атиповими. Важливо, що ядра зміщуються у просвіт залоз, зазвичай втрачається полярність клітин. Більшість пацієнтів, які мають дисплазію високого ступеня, мають високий ризик інвазивної карциноми або її швидкий розвиток.

Інтрамукозальну інвазивну неоплазію / інтрамукозальну карциному виявляють у lamina propria. Вона відрізняється від інтрамукозальної неоплазії / дисплазії не тільки десмопластичними змінами, що можуть бути мінімальними або їх взагалі не виявляють, але також має структурні аномалії: помітне скупчення клітин у залозах, значне розгалуження, брудкування.

Діагноз інтрамукозальна карцинома означає, що є інвазія в лімфатичні судини та метастази в лімфовузлах, хоча ці ризики мінімальні або відсутні.

Різні автори показали, що низький рівень дисплазії також може потенційно мати злоякісність.

Твердження, що КМ є надійнішим маркером атрофії СОШ, робить рекомендації такими, що відповідають критеріям доказової медицини. Цим критеріям також відповідають такі постулати MAPS II: пацієнти з високою стадією ХАГ з ураженням в обох відділах шлунка (антруму і тіла) мають високий ризик розвитку раку; хворим з ендоскопічно виявленим низьким і високим ступенем дисплазії або карциноми необхідно здійснювати стадіювання та лікування; ХЕ краща за звичайну ендоскопію для діагностики передракових змін шлунка; біопсії з 2 топографічних місць (з тіла та антруму на малій і великій кривизні) треба брати та поміщати в окремі віали. Гістотопографічне визначення стадій ХАГ треба здійснювати за системами OLGA і OLGIM (переважно). Пацієнтів із *H. pylori* треба обстежувати кожні 3 роки, а хворих із тяжкою атрофією та сімейним раком в анамнезі – кожні 1–2 роки після встановлення діагнозу; пацієнтів з аутоімунним гастритом треба обстежувати кожні 3–5 років.

**Ключові положення Маастрихт VI**, що опублікований 8 серпня 2022 року [25]. Максимальний (100 %) рівень узгодженості з найвищим рівнем доведеної набутло положення про те, що *H. pylori* – основний етіологічний фактор аденокарциноми шлунка, включаючи проксимальний РШ. Автори консенсусу підкреслили, що вплив факторів довкілля менш значущий, ніж вплив інфекції *H. pylori*.

Зазначимо, що в підсумковому погоджувальному документі кілька положень стосуються виконання ендоскопії з взяттям гастробіоптатів: обстеження хворих на диспепсію віком понад 50 років; під час ендоскопії треба застосовувати найкращі доступні технології та виконувати біопсії для наступного стадіювання гастриту, з'ясування його етіології. Маастрихт VI орієнтує клініцистів на виявлення та гістологічне оцінювання атрофії слизової оболонки шлунка відповідно до критеріїв OLGA/OLGIM для визначення ризику виникнення раку в конкретного пацієнта. Принципово важливим для реальної клінічної практики та ефективної канцеропrevenції, на думку експертів, є оцінювання атрофії СОШ. Типування кишкової метаплазії (повна / неповна, тонко- / товстокишкова) у рутинній практиці зайве. Найскладніші, найтяжчі випадки з виявленням інтраепітеліальної неоплазії низького та високого ступеня потребують підтвердження шляхом гістологічного оцінювання та картування шлунка за допомогою ендоскопії високої роздільної здатності. Виявили, що після абляції або підслизової дисекції необхідне підтвердження відсутності або ерадикація *H. pylori*, а також наступне спостереження ендоскопічного пацієнта.

Особливу увагу експерти приділили виявленню атрофії слизової оболонки шлунка в асоціації з інфекцією *H. pylori* й в аспекті аутоімунного запалення як етіологічного чинника гастриту з формуванням атрофії. У разі клінічного припущення про наявність аутоімунного гастриту потрібне визначення гастрину 17, співвідношення пепсиногенів та аутоантитіл до внутрішнього фактора та паріетальних клітин. Серологічне дослідження дає змогу отримати додаткову інформацію та допомагає клініцисту визначити необхідність здійснення ендоскопії / біопсії.

## Висновки

Аналіз Сіднейського консенсусу (1990 р.), Сіднейсько-Х'юстонської модифікації (1994 р.), Віденської класифікації (1998 р.), OLGA/OLGIM (2008 р.), Kioto (2014 р.), MAPS II (2019 р.), Маастрихт VI (2022 р.) свідчить про поступовий розвиток принципів доказової медицини щодо удосконалення клініко-морфологічної діагностики хронічного атрофічного гастриту як передраку шлунка.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 09.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 19.12.2022

## Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, член-кор. НАМН України.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Гайдар Ю. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-8284-0908](https://orcid.org/0000-0001-8284-0908)

Мальцева О. А., лікар-патологоанатом лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-5439-5843](https://orcid.org/0000-0001-5439-5843)

## Information about the authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Haidar Yu. A., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Maltseva O. A., MD, Pathologist of the Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

## Список літератури

- [1] Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon, R. M. Genta, J. H. Yardley, P. Correa. *The American journal of surgical pathology*. 1996. Vol. 20, Iss. 10. P. 1161-1181. <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>
- [2] Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes, D. Libânio, R. Marcos-Pinto et al. *Endoscopy*. 2019. Vol. 51, Iss. 4. P. 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- [3] From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis / P. Crafa, M. Russo, C. Miraglia et al. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2018. Vol. 89, Iss. 8-S. P. 93-99. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7946>
- [4] Ascofuranone inhibits epidermal growth factor-induced cell migration by blocking epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells / H. W. Kim, Y. J. Jeong, S. K. Hwang et al. *European journal of pharmacology*. 2020. Vol. 880. P. 173199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173199>
- [5] Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword / A. A. Mentis, M. Boziki, N. Grigoriadis, A. G. Papavassiliou. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2019. Vol. 76, Iss. 13. P. 2477-2486. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03044-1>
- [6] Бичков М. А., Яхницька М. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сучасний погляд на проблему. *Буковинський медичний*

- вісник. 2019. Т. 23, № 3. С. 118-122. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.71>
- [7] Helicobacter-induced gastric inflammation alters the properties of gastric tissue stem/progenitor cells / W. Shibata, S. Sue, S. Tsumura et al. *BMC gastroenterology*. 2017. Vol. 17, Iss. 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0706-6>
- [8] The Possible Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer and Its Management / K. O. Alfarouk, A. H. H. Bashir, A. N. Aljarbou et al. *Frontiers in oncology*. 2019. Vol. 9. P. 75. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00075>
- [9] Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002. Vol. 16, Iss. 7. P. 1249-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>
- [10] Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas / S. Stolnicu, I. Barsan, L. Hoang et al. *The American journal of surgical pathology*. 2018. Vol. 42, Iss. 8. P. 989-1000. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001090>
- [11] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer research*. 1988. Vol. 48, Iss. 13. P. 3554-3560.
- [12] Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: A case report / X. Fan, X. S. Yang, P. Bai et al. *Medicine*. 2020. Vol. 99, Iss. 21. P. e20361. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020361>
- [13] AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review / S. C. Shah, M. B. Piazuelo, E. J. Kuipers, D. Li. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, Iss. 4. P. 1325-1332. e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
- [14] Gastric dysplasia: the Padova international classification / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon et al. *The American journal of surgical pathology*. 2000. Vol. 24, Iss. 2. P. 167-176. <https://doi.org/10.1097/00000478-200002000-00001>
- [15] The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R. J. Schlemper, R. H. Riddell, Y. Kato et al. *Gut*. 2000. Vol. 47, Iss. 2. P. 251-255. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.251>
- [16] Морфологічні паралелі шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит / Л. М. Мосійчук, Ю. А. Гайдар, І. А. Кленіна, О. П. Петішко. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 1. С. 1-7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.479>
- [17] Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging / M. Rugge, K. Sugano, C. Scarpignato et al. *Helicobacter*. 2019. Vol. 24, Iss. 2. P. e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>
- [18] Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers et al. *Gut*. 2015. Vol. 64, Iss. 9. P. 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [19] Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction / K. Sugano, S. J. Spechler, E. M. El-Omar et al. *Gut*. 2022. Vol. 71, Iss. 8. P. 1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
- [20] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [21] Helicobacter pylori Infection Combined with OLGA and OLGIM Staging Systems for Risk Assessment of Gastric Cancer: A Retrospective Study in Eastern China / M. Wu, S. Feng, M. Qian et al. *Risk management and healthcare policy*. 2022. Vol. 15. P. 2243-2255. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S391386>
- [22] OLGA- and OLGIM-Based Staging in the Patients with Gastritis and Endoscopic Indications / F. Mansour-Ghanaei, F. Joukar, S. Yeganeh et al. *The Turkish journal of gastroenterology*. 2022. Vol. 33, Iss. 2. P. 95-102. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.201154>
- [23] Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial / R. M. Mera, L. E. Bravo, M. C. Camargo et al. *Gut*. 2018. Vol. 67, Iss. 7. P. 1239-1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
- [24] The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system / I. D. Nagtegaal, R. D. Odze, D. Klimstra et al. *Histopathology*. 2020. Vol. 76, Iss. 2. P. 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [25] Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas et al. *Gut*. 2022. Vol. 71, Iss. 9. P. 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- van Hooft, J. E., Kuipers, E. J., & Dinis-Ribeiro, M. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, 51(4), 365-388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- [3] Crafa, P., Russo, M., Miraglia, C., Barchi, A., Moccia, F., Nouvenne, A., Leandro, G., Meschi, T., De' Angelis, G. L., & Di Mario, F. (2018). From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(8-S), 93-99. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7946>
- [4] Kim, H. W., Jeong, Y. J., Hwang, S. K., Park, Y. Y., Choi, Y. H., Kim, C. H., Magae, J., & Chang, Y. C. (2020). Ascofuranone inhibits epidermal growth factor-induced cell migration by blocking epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *European journal of pharmacology*, 880, 173199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173199>
- [5] Mentis, A. A., Boziki, M., Grigoriadis, N., & Papavassiliou, A. G. (2019). Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 76(13), 2477-2486. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03044-1>
- [6] Bychkov, M. A., & Yakhnytska, M. M. (2019). Gastrozofaealna refluksna khvoroba: suchasnyi pohliad na problemu. Bukovynskiy medychniy visnyk [Gastroesophageal reflux disease: a modern view on the problem]. *Bukovynskiy medychniy visnyk*, 23(3), 118-122. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.71>
- [7] Shibata, W., Sue, S., Tsumura, S., Ishii, Y., Sato, T., Kameta, E., Sugimori, M., Yamada, H., Kaneko, H., Sasaki, T., Ishii, T., Tamura, T., Kondo, M., & Maeda, S. (2017). Helicobacter-induced gastric inflammation alters the properties of gastric tissue stem/progenitor cells. *BMC gastroenterology*, 17(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0706-6>
- [8] Alfarouk, K. O., Bashir, A. H. H., Aljarbou, A. N., Ramadan, A. M., Muddathir, A. K., AlHoufie, S. T. S., Hifny, A., Elhassan, G. O., Ibrahim, M. E., Alqahtani, S. S., AlSharari, S. D., Supuran, C. T., Rauch, C., Cardone, R. A., Reshkin, S. J., Fais, S., & Harguindey, S. (2019). The Possible Role of *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer and Its Management. *Frontiers in oncology*, 9, 75. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00075>
- [9] Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Fiocca, R., Hattori, T., Lechago, J., Leandro, G., Price, A. B., Sipponen, P., Solcia, E., Watanabe, H., & Genta, R. M. (2002). Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(7), 1249-1259. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x>
- [10] Stolnicu, S., Barsan, I., Hoang, L., Patel, P., Chiriboga, L., Terinte, C., Pesci, A., Aviel-Ronen, S., Kiyokawa, T., Alvarado-Cabrero, I., Pike, M. C., Oliva, E., Park, K. J., & Soslow, R. A. (2018). Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas. *The American journal of surgical pathology*, 42(8), 989-1000. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001090>
- [11] Correa P. (1988). A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer research*, 48(13), 3554-3560.
- [12] Fan, X., Yang, X. S., Bai, P., Ren, Y. B., Zhang, L., Li, X., Wang, L., Wang, Y., Ding, Y. M., Zeng, R. R., & Lin, X. C. (2020). Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type: A case report. *Medicine*, 99(21), e20361. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020361>
- [13] Shah, S. C., Piazuelo, M. B., Kuipers, E. J., & Li, D. (2021). AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*, 161(4), 1325-1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
- [14] Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Hattori, T., Leandro, G., Lewin, K., Riddell, R. H., Sipponen, P., & Watanabe, H. (2000). Gastric dysplasia: the Padova international classification. *The American journal of surgical pathology*, 24(2), 167-176. <https://doi.org/10.1097/00000478-200002000-00001>
- [15] Schlemper, R. J., Riddell, R. H., Kato, Y., Borchard, F., Cooper, H. S., Dawsey, S. M., Dixon, M. F., Fenoglio-Preiser, C. M., Fléjou, J. F., Goebes, K., Hattori, T., Hirota, T., Itabashi, M., Iwafuchi, M., Iwashita, A., Kim, Y. I., Kirchner, T., Klimpfing, M., Koike, M., Lauwers, G. Y., ... Yamabe, H. (2000). The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*, 47(2), 251-255. <https://doi.org/10.1136/gut.47.2.251>
- [16] Mosyichuk, L. M., Gaydar, Yu. A., Klenina, I. A., & Petishko, O. P. (2022). Morfofunktsionalni paraleli shlunka u khvorykh na khronichnyi atrofiknyi hastryt [Morphofunctional parallels of the stomach in patients with chronic atrophic gastritis]. *Gastroenterologia*, 56(1), 1-7. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.1.2022.479>
- [17] Rugge, M., Sugano, K., Scarpignato, C., Sacchi, D., Oblitas, W. J., & Naccarato, A. G. (2019). Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*, 24(2), e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.12571>

## References



- [18] Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E. J., Graham, D. Y., El-Omar, E. M., Miura, S., Haruma, K., Asaka, M., Uemura, N., Malfertheiner, P., & faculty members of Kyoto Global Consensus Conference (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), 1353-1367. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- [19] Sugano, K., Spechler, S. J., El-Omar, E. M., McColl, K. E. L., Takubo, K., Gotoda, T., Fujishiro, M., Iijima, K., Inoue, H., Kawai, T., Kinoshita, Y., Miwa, H., Mukaisho, K. I., Murakami, K., Seto, Y., Tajiri, H., Bhatia, S., Choi, M. G., Fitzgerald, R. C., Fock, K. M., ... Malfertheiner, P. (2022). Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut*, 71(8), 1488-1514. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327281>
- [20] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [21] Wu, M., Feng, S., Qian, M., Wang, S., & Zhang, K. (2022). *Helicobacter pylori* Infection Combined with OLGA and OLGIM Staging Systems for Risk Assessment of Gastric Cancer: A Retrospective Study in Eastern China. *Risk management and healthcare policy*, 15, 2243-2255. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S391386>
- [22] Mansour-Ghanaei, F., Joukar, F., Yeganeh, S., Sadeghi, M., Daryakar, A., & Sepehrimanesh, M. (2022). OLGA- and OLGIM-Based Staging in the Patients with Gastritis and Endoscopy Indications. *The Turkish journal of gastroenterology*, 33(2), 95-102. <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.201154>
- [23] Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C., Bravo, J. C., Delgado, A. G., Romero-Gallo, J., Yopez, M. C., Realpe, J. L., Schneider, B. G., Morgan, D. R., Peek, R. M., Jr, Correa, P., Wilson, K. T., & Piazuelo, M. B. (2018). Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*, 67(7), 1239-1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
- [24] Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [25] Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J. P., Liou, J. M., Schulz, C., Gasbarrini, A., Hunt, R. H., Leja, M., O'Morain, C., Rugge, M., Suerbaum, S., Tilg, H., Sugano, K., El-Omar, E. M., & European Helicobacter and Microbiota Study group (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, 71(9), 1724-1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>