

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Skrandžio vėžio prevencija: literatūros apžvalga
Gastric Cancer Prevention: the Literature Review

Studentė (vardas, pavardė), grupė: Ieva Labusova VI kursas, 11 gr.

Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos institutas**
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas

dr. Rolandas Vaicekuskas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas ieva.pamakstyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Išsiaiškinti skrandžio vėžio prevencijos metodus.

Darbo metodika: Publikacijų paieška atlikta 2022 m. kovo 23 d. naudojant PubMed duomenų bazės paieškos sistemą. Paieškai pasitelktas šis reikšminių žodžių derinys: „gastric cancer AND prevention”. Įtrauktos visos publikacijos, atitikusios įtraukimo kriterijus. Įtraukimo kriterijai: atvira prieiga prie visateksčio straipsnio, paskutiniaisiais 5 metais išleista publikacija, suaugusiųjų amžiaus grupė ir mokslinėje publikacijoje nagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai. Atmetimo kriterijai: neatvira prieiga prie visateksčio straipsnio ar abstraktas, anksčiau nei prieš 5 metus paskelbti straipsniai, kita nei anglų kalba, vaikų amžiaus grupė ir mokslinėje publikacijoje nenagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai.

Rezultatai: Atlikus literatūros šaltinių paiešką PubMed paieškos sistemoje buvo rasti 12666 literatūros šaltiniai. Nustatytus kriterijus atitiko ir į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 54 straipsniai, kuriuose aprašoma skrandžio vėžio prevencija. Daugelyje tyrimų nurodoma, jog padidėjusios rizikos grupę reikia atrinkti pagal ligos rizikos veiksnius, galima įtraukti ir serologinius bei šlapimo markerius, o didžiausios rizikos grupę - stratifikuojant, kai yra naudojamas poaibis rizikos veiksnių. Daugiausiai aptariami šie serologinius markeriai: pepsinogenas, *Helicobacter pylori* antikūnai, gastrinas, grelinas, antikūnai prieš autoimuninį gastritą ir šlapimo markeriai. Tačiau svarbiausiais laikomi invaziniai tyrimai: endoskopija, siauros juostos endoskopija, tyrimų jautrumui pagerinti - endoskopija su biopsijomis ir histologinis ištyrimas bei stadijavimo sistemos. Pakartotinių tyrimų dažnis varijuoja priklausomai nuo autorių ir rastos skrandžio patologijos. Priešvėžinių būklių gydymo pagrindu išlieka *Helicobacter pylori* eradikacija ir invazinis gydymas. Kitiems gydymo metodams reikia papildomų tyrimų.

Išvados: Prevencijos tikslams pasiekti reikalinga pacientų atranka pagal rizikos veiksnius ir biomarkerius. Tiksliam būklės nustatymui reikalinga atlikti biopsijas, rizikai įvertinti - taikyti stadijavimo sistemas. Pakartotinių tyrimų dažnumo rekomendacijos priklausomai nuo šalies ir tyrimą atliekančių autorių. Skrandžio vėžio riziką mažinantis gydymas – kompleksinis.

Raktažodžiai: Skrandžio vėžys, skrandžio vėžio prevencija, rizika susirgti skrandžio vėžiu.

SUMMARY

The goal of the study: To find out methods of stomach cancer prevention.

Methods of research: The search for publications was performed in 2022, March 23 using the PubMed database search engine. The following keyword combination was searched: "gastric cancer AND prevention". All publications that meet the inclusion criteria are included. Criteria for inclusion: an open access to the full-text article, a publication published in the last 5 years, an adult age group and methods for preventing stomach cancer are covered in the scientific publication. Exclusion criteria: no open access to a full-text article or an abstract, articles published earlier than 5 years ago, in a language other than English, age group of children and methods of preventing gastric cancer not covered in the scientific publication.

Results: 12,666 literature sources were found in the PubMed search engine. 54 articles describing the prevention of gastric cancer were met and included in the literature review. Many studies indicate that the high-risk group should be selected for disease risk factors, including serological and urinary markers, and that the highest-risk group should be stratified using a subset of risk factors. The following serological markers are mainly discussed: pepsinogen, Helicobacter pylori antibodies, gastrin, ghrelin, antibodies against autoimmune gastritis, and urinary markers. However, the most important are invasive examinations: endoscopy, narrowband endoscopy, endoscopy with biopsies and histological examination to improve the sensitivity of examinations, staging systems. The frequency of re-examinations varies depending on the authors and the gastric pathology found. Eradication of Helicobacter pylori and an invasive treatment remains the basis for the treatment of precancerous conditions. Other treatments require additional research.

Conclusions: Patient selection based on risk factors and biomarkers is required to achieve prevention goals. Staging systems should be used to accurately determine the risk required for biopsies and to assess the risk. Recommendations for the frequency of re-examinations vary from country to country and from author to author. Treatment to reduce the risk of stomach cancer is complex.

Keywords: gastric cancer, gastric cancer prevention, susceptibility of gastric gastric cancer.

ĮVADAS

Skrandžio vėžio sergamumas pasaulyje 15,4 atv. /100 000 tūkst. gyv. per metus. 2017 m. nuo skrandžio vėžio mirė net 865 000 gyv. pasaulyje (1). Pažengusio skrandžio vėžio prognozė yra prasta, 5 metų išgyvenamumas sekia tik 20%. Jei skrandžio vėžys yra nustatomas ankstyvoje stadijoje, išgyvenamumo rodikliai pagerėja iki 90% (2). Tačiau liga dažniausiai diagnozuojama jau pažengusioje stadijoje, nes nepasireiškia tipiniai simptomai arba pacientai simptomų nesusieja su patologija, ilgai nesikreipia į gydymo įstaigas (3). Skrandžio vėžio prevencijos programa leistų sumažinti mirtingumą ir sergamumą (4,5), pacientai gebėtų atpažinti ir kontroliuoti rizikos veiksnius (6), sumažėtų rizika susirgti (7,8) bei sumažėtų išlaidos, skirtos gydyti skrandžio vėžiu sergantiems žmonėms (7).

Darbo tikslas: išsiaiškinti skrandžio vėžio prevencijos metodus.

DARBO METODIKA: LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Publikacijų paieška atlikta 2022 m. kovo 23 d. naudojant PubMed duomenų bazės paieškos sistemą. Paieškai pasitelktas šis reikšminių žodžių derinys: „gastric cancer AND prevention”. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai pateikiami 1 lentelėje (prieduose).

REZULTATAI

Atlikus literatūros šaltinių paiešką PubMed paieškos sistemoje buvo rasti 12 666 literatūros šaltiniai. 11 936 literatūros šaltiniai buvo atmesti kaip neatitikę įtraukimo kriterijų. Buvo peržiūrėtos 703 literatūros šaltinių santraukos ir 591 literatūros šaltiniai buvo atmesti kaip neatitikę įtraukimo kriterijų. Toliau buvo peržiūrėti 112 visateksčiai straipsniai, iš kurių 58 visateksčiai straipsniai buvo atmesti kaip neatitikę įtraukimo kriterijų. Nustatytus kriterijus atitiko ir į literatūros apžvalgą buvo įtraukti 54 straipsniai, kuriuose aprašoma skrandžio vėžio prevencija. Sudaryta studijų charakteristikų lentelė (2 lentelė) - prieduose.

KLINIKINIS LIGOS APRAŠYMAS

Epidemiologija

Pasaulyje sergamumas skrandžio vėžiu sumažėjo nuo 2.6 - 59.1 atv. 1980 m. iki 2.5 – 56.8 atv. 2018 m. 100 000 gyv. Daugelyje regionų žmonių vyresnių nei 40 m. sergamumas sumažėjo, tačiau jaunesnių nei 40 m. sergamumas padidėjo keliuose šalyse: Švedijoje, Ekvadore, Jungtinėje Karalystėje (9). 2017 m. sergamumo rodiklis buvo didžiausias dideles pajamas gaunančių Azijos Ramiojo vandenyno šalyse bei Rytų Azijos regionuose, daugiau nei pusė pasaulio susirgimų - Kinijoje (1). Pasaulyje mirtingumo rodiklis mažėjo nuo 1.3 – 25.8 atv. 1980 m. iki 1.5 – 18.5 atv. 2018 m. 100 000 gyv., bet didėjantis mirtingumas buvo stebimas Tailande (9). 2015 m. mirtingumo rodikliai svyravo nuo 3 iki 4 atv./ 100 000 gyv. Šiaurės ir Centrinėje Europoje, taip pat didelis atvejų skaičius buvo Portugalijoje, Ispanijoje. Rytų Europos šalyse vyrauja didžiausias mirtingumas tarp kitų Europos Sąjungos šalių – vyrų 150 atv./100 000 gyv. ir moterų 100 atv./ 100 000 gyv. (10).

Simptomai

Dažniausiai vyrauja asimptominės ligos formos (11). Esant preklinikiniam vėžiui gali atsirasti simptomai (4), kurie ankstyvose ligos stadijose yra nespecifiški: difuzinis pilvo skausmas, astenija, anoreksija, kūno masės sumažėjimas. Taip pat gali pasireikšti hematochezija, apetito stoka, diarėja, užkietėję viduriai, bendras nuovargis, melena, pykinimas, nepilno pasituštinimo jausmas, vėmimas, skrandžio pilnumo jausmas, kolika, pilvo pūtimas. 2014 m. atliktame tyrime pasireiškiančius simptomus su vėžiu susiejo tik 9 (8,9 %) tiriamieji. 35 (34.7%) juos priskyrė kitai ligai (ne vėžiui), 18 (17.8%) asociavo su valgymo įpročiais, 13 (12.9%) nepriskyrė niekam (3).

RIZIKOS VEIKSNIAI

1. Netinkama mityba. 2018 m. prospektyviniame tyrime buvo nustatyta, jog aliejus, mėsa ir jos produktai, cukrus bei saldumynai sukelia skrandžio gleivinės uždegimą ir tai buvo susieta su padidėjusia skrandžio vėžio rizika. Ši sąsaja buvo ryškesnė su įskrandžio dalies vėžiu (12). 2020 m. meta-analizėje buvo pastebėta, jog skrandžio vėžio rizika padidėja vartojant daug raudonos mėsos - 150 g per dieną (13). 2019 m. atvejų kontrolės tyrimas parodė, jog 7 g per dieną sočiųjų riebalų bei 250 mg per dieną cholesterolio turinčių produktų vartojimas taip pat didina skrandžio vėžio riziką (14).

2. Piktnaudžiavimas alkoholiu. 2017 m. epidemiologinių studijų konsorciume buvo paskelbta, jog žmonės, išgeriantys daugiau nei 4 alkoholio vienetus (angl. drinks) per dieną, turi padidėjusią skrandžio vėžio riziką, palyginus su abstinetais. Rizika buvo didesnė tarp išgeriančių ir nerūkančių, nei tarp išgeriančių ir rūkančių. Sąsaja tarp sunkaus gėrimo (nuo 4 iki 6 alkoholio vienetų per dieną) buvo ryškesnė su įskrandžio dalies vėžiu (15).
3. Skrandžio gleivinės *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcija. 2019 m. prospektyviniame tyrime buvo pastebėta, jog aktyvus rūkymas (dabartinis, bet ne buvęs rūkymas praeityje) asocijuojamas su padidėjusia skrandžio rizika tiems, kurie yra *Helicobacter pylori* seropozityvūs (teigiami 4 ir daugiau *H. pylori* baltymų - GroE1, UreA, HP0231, NapA, HP0305, CagM, CagD, CagA, HyuA, Catalase, VacA, HpaA, Cad, HcpC, and HP1564) (16). 2020 m. kohortos tyrime nustatyta, jog *H. pylori* infekcija be ar su CagA baltymo ekspresija turi ryšį su neįskrandžio dalies vėžiu, o lėtinis atrofinis gastritas kartu su *H. pylori* ekspresuojančio baltymo CagA infekcija didina sergamumą skrandžio vėžiu (17).
4. Tabako rūkymas. 2020 m. randomizuotame klinikiniam tyrime buvo nustatyta, jog rūkymas yra asocijuojamas su padidėjusiu skrandžio vėžio sergamumu ir mirtingumu (18). 2018 m. epidemiologinių studijų konsorciume buvo paskelbta, jog rūkymas turi didesnę įtaką įskrandžio dalies vėžio atsiradimui ir rizika susirgti skrandžio vėžiu mažėja ilgėjant laikui po metimo rūkyti (p tendencijos <0,01) ir tampa panašus į niekuomet nerūkančiųjų praėjus 10 metų po metimo rūkyti (8).
5. Nepalanki šeimos anamnezė. Šeimos vėžio anamnezė asocijuojama su 2.44 kartų didesne ligos rizika (19).
6. Paveldimumas. Paveldėtas polinkis sirgti ankstyvos pradžios difuziniu skrandžio vėžiu nustatytas CDH1 geno mutacijos nešiotojams (20). Paveldimu nepolipoziniu storosios žarnos vėžiu sergantiems, kuriems ligą sukėlė pakitimai taisymo genuose MSH2 ar MLH1, taip pat yra padidėjusi skrandžio vėžio rizika. 2018 m. atliktame populiacijos masto genomo tyrime iš daugiau nei 50 000 japonų populiacijos buvo rasta reikšmingi 9q34.2, 12q24.11-12, ir 20q11.21 lokusai. Jų rezultatai parodė, jog *H. pylori* reikšmingai

supresavo CUX2 ekspresiją, ir rs6490061 asocijuotas su CUX2 ekspresija, todėl CUX2 gali būti priežastinis genas 12q24.11-12. H. pylori infekcija gali turėti stipresnę įtaką tarp C alelės nešiotojų dėl didesnio CUX2 ekspresijos lygio skrandyje. Visada kraštinis ($P = 3.2 \times 10^{-8}$), rs6490061 rodė stiprią asociaciją su P reikšme 1.22×10^{-11} po pritaikymo lyčiai ir amžiui. Daug vieno nukleotido polimorfizmų (SNP) 12q24.11-12 lokuse parodė stiprią asociaciją netgi prieš kondicionavimą su rs6490061, siūlant, jog ištraukimas į įvairius variantus šiuose lokusuose yra asocijuojamas su skrandžio vėžio rizika (19). 2020 m. atliktame tyrime CT genotipas rs3200401 MALAT1 gene ir rs1333045 ANRIL esantis recesyvus modelis buvo reikšmingai asocijuojami su atrofiniu gastritu. Polimorfizmai, esantys rs17840857 HOTAIR gene ir rs17694493 ANRIL gene rodė tendenciją būti asocijuotiems su atrofiniu gastritu. Tik vienas iš polimorfizmų esančių rs17694493 ANRIL gene rodė tendenciją būti asocijuotu su skrandžio vėžio rizika (21).

7. Padidėjusi kūno masė. 2020 m. atliktame kohortinių tyrimų konsorciуме buvo nustatyta U formos priklausomybė tarp kūno masės indekso (KMI) ir skrandžio vėžio rizikos – tiriamieji esantys per mažos masės ($KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) arba nutukę ($KMI > 27,5 \text{ kg/m}^2$) turi didesnę riziką, palyginus su tiriamaisiais, kurių KMI yra normalus: 22,6 – 25, 0 kg/m^2 (22).
8. Metabolinis sindromas. 2019 m. atliktoje retrospektyvinėje analizėje buvo pastebėta, jog metabolinis sindromas turi įtakos skrandžio vėžio išsivystymui - sergamumo skrandžio vėžiu rizikos santykis buvo 2,31 kartus didesnis metaboliniu sindromu sergančiųjų grupėje, nei nesergančiųjų (23).
9. Hepatito B virusinė infekcija. 2019 m. atliktame tyrime buvo pastebėta, jog Hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) seropozityvūs tiriamieji turi didesnę riziką susirgti ne tik hepatoceliuline karcinoma, bet ir skrandžio vėžiu, palyginus su HbsAg seronegatyviais tiriamaisiais (24).
10. Skrandžio gleivinės uždegimas po H. pylori eradikacijos. 2021 m. atliktame atveju kontrolės tyrime buvo pastebėta, jog besitęsiantis skrandžio gleivinės uždegimas po H. pylori eradikacijos yra skrandžio vėžio rizikos veiksnys (25).

11. Odontologinės ligos ir prasta burnos higiena. 2022 m. atliktame kohortos tyrime buvo nustatyta, jog kasdienis dantų valymas yra susijęs su mažesne skrandžio vėžio išsivystymo rizika, palyginus su niekada nesivalančiais dantų žmonėmis. Dantų netekimas dėl odontologinių ligų buvo reikšmingai asocijuotas su skrandžio vėžiu (26).
12. Miego trūkumas. 2021 m. atliktame atvejų kontrolės tyrime buvo nustatyta, jog miego režimo ir cirkadinio ritmo sutrikdymas turi įtakos skrandžio vėžio išsivystymui. Ilgos arba trumpos nakties miego valandos, palyginus su 7 valandų nakties miegu, siejamos su didesne skrandžio vėžio rizika. Riziką taip pat didina dažnas ir ilgas miegas (>7 miego epizodai, ilgesni nei ≥ 30 min.) dienos metu. Trumpesnis nakties miegas ir dažni bei ilgi dienos pogrulio epizodai susiję su didesne rizika žmonėms, kurie dirba naktines pamainas (27).
13. Amžius. Skrandžio vėžio susirgimo rizika didėja su amžiumi, ypač didėja nuo 40 m.
14. Lytis. Rizika susirgti didesnė vyrams. Šio reiškinio galimos priežastys: aplinkos ir darbo poveikis, fiziologiniai vyrų ir moterų skirtumai (28).
15. Žema socioekonominė padėtis. 2020 m. atliktoje meta-analizėje buvo pastebėta, jog išsilavinimas ir gyventojų pajamos tenkančios vienam namų ūkiui yra atvirkščiai proporcingos skrandžio vėžio išsivystymo rizikai, t.y. kuo išsilavinimas ir pajamos yra mažesni, tuo rizika didesnė. Ryšys buvo stipresnis tarp *H. pylori* teigiamų tiriamųjų (29).
16. Maža vitamino B12 (vit. B12) koncentracija. Vit. B12 absorbcijai reikalinga nepažeista skrandžio gleivinė rūgšties ir vidinio faktoriaus gamybai. Atliktame atvejų kontrolės tyrime buvo nustatyta, jog vit. B12 yra galimas atrofino gastrito, kuris sukelia ne skrandžio kūno dalies vėžį, biožymuo (30).

PATOFIZIOLOGIJA

Skrandžio vėžio karcinogenezė yra daugiapakopis procesas, dar vadinamas Korrea modeliu (31). Rizikos faktorių identifikavimas yra svarbus ankstyvai diagnostikai ir geresnei vėžio prognozei (19), nes viskas prasideda nuo gleivinės uždegimo veikiant rizikos veiksniams. Pirmiausia vystosi lėtinis aktyvus gastritas, vėliau – atrofino gastritas, žarninė metaplazija (31). Baltymų

Hp0305 ir Hp1564 seropozityvumas yra asocijuojamas su atrofija, sumažėjusiu su skrandžio ląstelėmis susijusių bakterijų kiekiu. Hp1564 baltymas reikalingas translokuoti onkoproteiną CagA į gleivinės ląsteles (32). Vienas iš svarbiausių rizikos veiksnių – H. pylori infekuoja skrandžio gleivinę ir ten esančius mucinus. Vėžio ląstelių proliferacija ir kolonijų formavimasis asocijuojamas su H. pylori sukeltu 17 mucino veikimo sumažinimu, kuris svarbus vėžio ląstelių augimo inhibicijai, neleidžiant transportuoti CagA baltymo į vėžines ląsteles ir sumažinant su karcinoembrioniniu antigenu susijusio ląstelių adhezijos 1 molekulės ir jos promotoriaus veikimą H. pylori infekuotose ląstelėse (33). H. pylori sukeltos gleivinės infekcijos metu miR-223 ir miR-155 raiška yra padidėjusi. Glaudi asocijacija tarp miR-155 ir uždegiminio atsako į H. pylori infekciją lemia padidėjusį imlumą preneoplastinių pažeidimų išsivystymui (34). Uždegiminis atsakas vystosi, kai H. pylori aktyvuoja Toll 4 receptorių ir per NF-κB kelią aktyvuojama imunosupresinių citokinų IL-18 ir IL-12 raiška (35). Padidėjusi RPS15A geno raiška taip pat aktyvuoja NF-κB kelią ir inicijuoja epitelinės mezenchiminės tranzicijos procesą (36). Ilgalaikis uždegiminis poveikis indukuoja liaukų netekimą ir jos yra pakeičiamos žarniniu epitelium (37). Po jų vystosi displazija ir galiausiai karcinoma (31). Difuzinis vėžio tipas turi atskirą nuo Korrea kaskados nepriklausomą molekulį karcinogenezės kelią (34). Vėžys taip pat gali išsivystyti iš adenomų, esančių skrandžio gleivinės gerybiniuose polipuose (38).

DIAGNOSTIKA

Invazinė vėžio diagnostika: endoskopija ir biopsijos

Endoskopinis atrankos metodas buvo pritaikytas didelės rizikos srityse Kinijoje nuo 2005 m. 2021 m. atliktas kohortos tyrimas Kinijoje parodė, jog vieno karto endoskopinio tyrimo atrankos programa žmonėms nuo 40 iki 69 m. yra efektyvi viršutinio virškinamojo trakto dalies vėžio prevencijai: vėžio sergamumas sumažėjo 23% (šansų santykis (RR) 0.77, 95%, mirtingumas sumažėjo 57% (RR 0.43, 95%, CI 0.40 to 0.47) žmonių tirtų endoskopu grupėje. Buvo stebimas reikšmingas stemplės ir neįskrandžio dalies vėžio sergamumo ir mirtingumo sumažėjimas, tačiau nebuvo stebima reikšmingo kūno dalies vėžio sergamumo pokyčių, bet mirtingumo sumažėjimas išlieka reikšmingas (5). 2020 m. atliktame tyrime buvo sukurtas mikrosimuliacinis modelis dabartinės Japonijos atrankos programos efektyvumo įvertinimui. Tyrime buvo nustatyta, jog endoskopinės atrankos programa Japonijoje būtų efektyvesnė, jei programos dalyvių amžius būtų

tarp 50 ir 75 m. ir programa būtų vykdoma kas tris metus. Yra numanoma, jog ši strategija turėtų užkirsti kelią 63% mirtingumui nuo skrandžio vėžio ir turėtų suteikti 27,2 pakoreguotus gyvenimo metus (QALY) 1000 gyv. per gyvenimo laikotarpį (4). Europos gairės (MAPS-2012, atnaujintos MAPS-2019, BSG) rekomenduoja atlikti endoskopiją su biopsijomis stratifikuoti pacientus, sergančius skrandžio prevėžinėmis būklėmis, į didelės rizikos progresavimo ir mažos rizikos progresavimo grupes. Didelės rizikos pacientams rekomenduojamas tolesnis būklės sekimas. 2021 m. atliktame kohortos tyrime norėta išsiaiškinti ar pagal esamus gidus tikslingai atrenkami mažos rizikos pacientai, kuriems gali būti saugiai nutraukiamas tolimesnis būklės sekimas. Buvo atliekamos dvi endoskopijos ir atsitiktinai paimtos skrandžio biopsijos ištyrimui intervalu nuo 1 iki 6 m. Pirmiausiai buvo nustatyti mažos rizikos pacientai - 181/334 (54%). Iš jų, atlikus trečią endoskopiją ir pamačius būklės progresavimą, paaiškėjo, jog 32.6% buvo neteisingai priskirti mažos rizikos grupei. Taigi, papildomai atlikus 1 endoskopijos procedūrą, būtų galima išvengti šios klaidos 70% atvejų (2).

2021 m. atliktame randomizuotame tyrime buvo tiriama ar naujas siauros juostos endoskopiinis tyrimo metodas yra pranašesnis už įprastą baltos šviesos endoskopiją ir galėtų pagerinti ankstyvo vėžio diagnostiką. Tiriamieji turintys padidėjusią skrandžio vėžio riziką buvo suskirstyti į dvi grupes. Pirmojoje grupėje (n=2258) buvo atliktas įprastas endoskopiinis tyrimas ir vėliau atlikta siauros juostos endoskopija. Antroje grupėje (n=2265) tyrimai atlikti atvirkštine tvarka. Įtariamai ankstyvo vėžio atvejai buvo biopsuojami. Pirmiausia buvo vertinamas ankstyvo vėžio dažnis pirmųjų tyrimų metu. Antruoju etapu vertinta ankstyvojo vėžio pozityvioji predikcinė vertė (PPV) įtariamų pažeidimų nustatytose vietose. Ankstyvasis vėžys buvo rastas pirmųjų tyrimų metu pirmoje grupėje - 44 atv. (1.9%) ir antroje grupėje - 53 atv. (2.3%; p=0.412). Po antrųjų tyrimų ankstyvojo vėžio rodiklis padidėjo iki 25% (n=36/145), nesant jokių reikšmingų skirtumų tarp abiejų grupių. Ankstyvojo vėžio PPV įtariamų pažeidimų nustatytose vietose buvo 13.5% pirmoje grupėje ir 20.9% antroje grupėje (p=0.015). Bendras pirminės endoskopijos jautrumas nustatant ankstyvą vėžį yra tik 75%. Siauros juostos endoskopija nepagerina šios būklės nustatymo labiau nei konvencinė endoskopija. Šiek tiek geresnis siauros juostos endoskopijos PPV turėtų būti įvertintas tolimesnėse studijose (37).

Svarbu paminėti ir tai, jog jog skrandžio polipų identifikavimas endoskopijos metu su biopsija gali užkirsti kelią karcinogenezei.

Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) ir Operative Link on Gastritis Assessment based on Intestinal Metaplasia (OLGIM) stadijavimo sistemos yra rekomenduojama naudoti skrandžio vėžio išsivystymo rizikos įvertinimui. Dažniausiai tik III ir IV stadijos pažeidimai yra laikomi didelės rizikos pažeidimais. Keliuose tyrimuose, atliktuose skirtingose epidemiologinėse sąlygose, OLGA III ir IV stadijos buvo taip pat siejamos su rizika progresuoti į vėžį ir todėl, esant žemesnei stadijai nei OLGA/OLGIM III-IV, nerekomenduoja tolimesnio pacientų sekimo. Tačiau, Pietų Korėjoje atliktame tyrime buvo nustatyta, jog ne tik OLGA III/IV, bet ir OLGIM I-IV yra nepriklausomi rizikos faktoriai išsivystyti vėžiui. Taigi, daroma prielaida, jog nepilna žarninė metaplazija yra svarbi šios patologijos išsivystymui. 2021 m. atliktame tyrime bandyta išsiaiškinti nepilnos žarninės metaplazijos paplitimą mažos rizikos OLGA/OLGIM stadijose tarp didelės rizikos bendros populiacijos. Bendras žarninės metaplazijos paplitimas buvo 45.8%. Nepilnos žarninės metaplazijos paplitimas - 52.6% (II tipo 30.3% ir III tipo 22.3%), o tuo tarpu pilnos - 47.4%. OLGIM I ir II stadijų paplitimas buvo 39.8 ir 4.8%, o OLGIM III – 1.2%. Nepilnos žarninės metaplazijos paplitimas OLGIM I stadijoje buvo 54.5% (II tipo 31.8% ir III tipo 22.7%). Didelis nepilnos žarninės metaplazijos paplitimas buvo rastas ne tik su išplitusia metaplazija, bet ir esant OLGIM I stadijai. Be žarninės metaplazijos subtipavimo pacientai su didele rizika išsivystyti skrandžio vėžiui būtų neįtraukti į programą (38).

Neinvazinė vėžio diagnostika

Kraujo serume egzistuoja dvi pepsinogeno (PG) izoformos (pepsinogenas I ir pepsinogenas II). Pepsinogenas I (PG I) sekretuojamas pagrindinėse ląstelėse skrandžio dugno liaukose, o pepsinogenas II (PG II) sekretuojamas visame skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje. Serumo PG I kiekis mažėja nykstant skrandžio dugno gleivinei, o PG II kiekis išlieka daugmaž pastovus, tačiau koncentracija gali varijuoti priklausomai nuo viršutinių virškinamojo trakto ligų. Taigi, manoma, jog mažas PG I kiekis, mažas PG I/II santykis arba abu rodikliai yra geri skrandžio kūno atrofino gastrito prediktoriai. Ankstesniuose tyrimuose buvo parodyta, jog mažas PG I/II santykis yra stipriai asocijuojamas su vėžiu, kol tuo tarpu PG I nėra reikšmingas prediktorius nepriklausomai nuo PG I/II santykio. 2020 m. atliktame tyrime buvo patvirtinta, jog mažas PG

I/II santykis yra stiprus vėžio rizikos išsivystymo prediktorius (28). Meta analizėje (1 520 pacientų sergančių skrandžio vėžiu ir 27 723 tiriamųjų kontrolės) buvo nustatytas PG-I kiekio bei PG-I/II santykio 70% jautrumas, 79% specifiškumas ir 3,3 teigiamas tikimybės koeficientas nustatant vėžį. Anksčiau atliktame tyrime buvo parodyta, jog mažas PG-I kiekis ir/ar mažas PG-I/II santykis yra didesnės mirtingumo nuo vėžio prediktorius per 16 stebėjimo metų. Tačiau šių markerių naudojimas išlieka ribotas, nes skrandžio vėžio fenotipai gali būti ne tik žarninio, bet ir difuzinio tipo. PG testas gali nustatyti tik atrofinį gastritą koegzistuojantį su vėžiu, bet maždaug trečdalis vėžio atvejų yra difuzinio tipo ir šie atvejai būtų praleisti naudojant tik PG tyrimą kaip neendoskopinį biomarkerį nustatant vėžį (31). 2018 m. atliktame skerspjūvio tyrime buvo rasta, jog visais didelės rizikos gleivinės pakitimų atvejais buvo nustatytas sumažėjęs PG kiekis, bet PG tyrimas rodė mažą specifiškumą ir pakartotinių testavimų mažą vertę. PG kiekio matavimas, naudojant kaip vienintelį testą skrandžio vėžio rizikos įvertinimui, yra ribotas (41). 2020 m. atliktame skerspjūvio tyrime buvo išsiaiškinta, jog tiriamieji sergantys H. pylori infekcija turi reikšmingai mažesnę PG I kiekį ir didesnes PG II vertes, bet mažesnę PG I/II santykį, nei tiriamiesiems be infekcijos (visų $P < .001$). PG I buvo reikšmingai didesnis ir PG I/II buvo reikšmingai mažesnis tiriamiesiems su atrofiniu gastritu, nei nesergantiems. Tarp nesergančių H. pylori infekcija, tik PG I/II santykis buvo reikšmingai mažesnis tuo pačiu sergantiems atrofinija. PG I /II santykis taip pat reikšmingai skyrėsi tarp H. pylori teigiamų ir H. pylori neigiamų tiriamųjų, ir todėl galima teigti, jog PG I /II santykis yra stiprus biomarkeris nustatant tiek lėtinį, tiek atrofinį gastritą, bet turėtų būti vertinami atsargiai (42).

PG kiekis ir H.pylori IgG antikūnai anti-H. pylori IgG yra naudojami skrandžio vėžio rizikos stratifikacijai Azijoje. 2018 m. atliktame tyrime įvertinta šių rodiklių naudą suomių populiacijoje. Iš viso buvo rasti 329 skrandžio vėžio atvejai per vidutiniškai 13,9 m. nuo studijos pradžios ir mažos PG-I vertės buvo reikšmingai asocijuojamos su padidėjusia rizika (rizikos santykis (HR) 2.68, 95% CI 1.99–3.61). Tarp tiriamųjų su teigiama PG-I ir H. pylori serologija, grupėse B, C and D buvo padidėjusi vėžio rizika OR (95% CI) B grupės 1.79 (1.21–2.64), C grupės 3.85 (2.36–6.28) ir D grupės 6.35 (2.20– 18.34). CagA seropozityvių tiriamųjų atveju buvo išreikštas žymiai didesniu OR nei CagA seronegatyvių atveju B grupėje. Grupėms B ir C, pakartotinis PG-I kiekio matavimas po 3 metų toliau negalėjo įvertinti vėžio rizikos (43). Taigi,

svarbu nustatyti H. pylori infekciją atliekant skrandžio vėžio prevenciją, tačiau visgi yra manoma, jog tinkamai įvertinti H. pylori neigiamus asmenis naudojant tik PG ir anti-H. pylori IgG tyrimus yra sunku. 2020 m. atliktame regresinės analizės tyrime buvo aiškintasi kaip atskirti H. pylori neinfekuotus asmenis, neatliekant endoskopijos. 528 tiriamieji buvo klasifikuojami kaip tikrai neturintys šios infekcijos individai. Logistinės regresijos analizė parodė, jog statistiškai reikšmingi faktoriai tikrai neturintiems infekcijos yra amžius ($p < 0.001$), anti-H. pylori IgG ($p < 0.001$), PG-I ($p < 0.001$), ir PG-II ($p = 0.012$). Ploto po kreive (AUC) rodiklis buvo didžiausias (0.944), kai buvo sudarytas atrankos modelis iš keturių parametrų: amžiaus, anti-H. pylori IgG, PG-I, and PG-II. Jautrumas ir specifiškumas keturių parametrų formulėje buvo didesnis, nei naudojant tradicinę trijų parametrų formulę (anti-H. pylori IgG, PG-I ir PG-I/II santykį) - jautrumas: 93.2% ir 86.6%; specifiškumas: 88.5% ir 82.7%. Šie duomenys rodo, jog modelis, naudojant keturis neinvazyvių tyrimų rodiklius, yra naudingas atrenkant tikrus H. pylori neinfekuotus individus be poreikio atlikti endoskopinį tyrimą (44).

Serumo gastrino G-17 kiekis priklauso nuo skrandžio rūgštingumo ir nuo G ląstelių kiekio skrandžio prievartyje. Skirtingose vietose esantis atrofinis gastritas gali lemti sumažėjusį, normalų arba padidėjusį G-17 kiekį. 2019 m. skerspjūvio tyrimas parodė, jog sergantys skrandžio vėžiu turėjo padidėjusį šio rodiklio kiekį kraujyje, palyginus su nesergančiais, ir tai atitinka ankstesnių studijų parodymus, jog individai su didesniu serumo G-17 kiekiu turi didesnę riziką susirgti vėžiu. Buvo manyta, jog G-17 turi proliferacinį efektą skrandžio gleivinei ir gali tiesiogiai sukelti karcinogenezę. Taip pat, buvo rasta, jog yra sąsajų tarp skrandžio kūne dominuojančio gastrito ir atrofijos ir kaip pagrindinė rizikos būklė lemia padidėjusį G-17 kiekio atsaką iš prievarties. Turėtų būti pabrėžiama, kad G-17 dažniausiai traktuojamas kaip nestabilus rodiklis ir dėl to dažnai neįtraukiamas į atrankos modelius, tačiau jis buvo įtrauktas į šios studijos 5 biomarkeriais paremtą atrankos metodą. Serumo ėminiai buvo laikomi kambario temperatūroje ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) ir iš karto tiriami per 3 valandas. Rezultatai parodė, jog AUC rodiklis modeliuose su G-17 buvo didesnis palyginus su modeliais be G-17. Taigi, ši studija rekomenduoja įtraukti G-17 rodiklį į atrankos modelius adekvačiai rizikos stratifikacijai vėžio atrankos programoje prieš atliekant gastrokopiją, jei serumo mėginiai yra tinkamai laikomi ir testuojami per 3 valandas.

2019 m. skerspjūvio tyrime buvo norima sukurti naują metodą antrinėje prevencijoje, kuris būtų naudojamas kaip pradinis atrankos metodas surasti individų pogrupius, kurioms yra padidėjusi skrandžio vėžio rizika tarp kinų asimptominės populiacijos tolimesnei diagnostinei gastrokopijai. Vienamateljė analizėje, buvo nustatyta 17 kintamųjų, kurie potencialiai asocijuojami su skrandžio vėžiu ($p < 0,25$) ir todėl įtraukiami į daugiamatę analizę. Buvo parodyta, jog iš 17 kintamųjų, reikšmingais (visų $p < 0,05$) laikomi amžius, lytis, PG I/II, G-17 koncentracija, anti-H. pylori IgG, reguliarus marinuočių ir keptų riebaluose maisto vartojimas ir visi rodikliai nepriklausomai asocijuojami su padidėjusia skrandžio vėžio rizika. Taigi, dviejų etapų atrankos programa kinų didelės rizikos populiacijoje galėtų identifikuoti maždaug 70% individų sergančių skrandžio vėžiu kinų didelės rizikos populiacijoje. Taip pat svarbu, jog trečdalis sergančių individų turėjo ankstyvos pradžios skrandžio vėžį ir šie atvejai rodo, jog predikcinė atranka turi potencialą nustatyti skrandžio vėžio atvejus ankstyvoje stadijoje, kartu sumažinant išlaidas gastrokopijų tyrimams (28).

Kiti

2022 m. kohortos tyrime buvo aiškinamasi ar autoimuninis gastritas galėtų būti skrandžio karcinogenezės alternatyvi priežastis. Gauti rezultatai parodė, jog teigiami antiparietalinių ląstelių antikūnai (APCA) ir antikūnai prieš vidinį faktorių (FMC) gali atspindėti subklinikinį jaunų moterų autoimuninį gastritą ir yra tolygūs vis didėjančiam jaunų moterų sergamumui vėžiu. Stipresnės autoimuninės asociacijos H. pylori neigiamuose individuose paremia autoimuninio gastrito modelį, kuris galimai keistų H. pylori kaip pagrindinį faktorių, sukeltiantį skrandžio vėžį (45).

2017 m. tyrime buvo tirta ar serumo PG, anti-H. pylori IgG ir osteoponino panelė galėtų būti naudojami ankstyvai skrandžio vėžio diagnostikai. Buvo padaryta išvada, jog šis tridimensinis biomarkerių rinkinys galėtų pagerinti skrandžio vėžio diagnostikos tikslumą (46).

2018 m. atliktame tyrime buvo aiškinamasi ar naudojant testavimui greitas šlapalo kvėpavimo testas (UBT) gali pakeisti greitą šlapalo testą (RUT). Gauti duomenys rodo, jog UBT yra didelio jautrumo ir specifiškumo metodas. Teigiamas UBT rezultatas galėtų būti naudojamas kaip bazinis tyrimas įtraukimui į eradikacijos terapiją. Tačiau neaišku, ar šį testą galima naudoti

besimptomų pacientų atrankai, nes į šį tyrimą buvo įtraukti tiriamieji, kurie jau turėjo simptomus: viršutinio pilvo aukšto skausmą ir dispepsiją (47).

2020 m. atliktame kohortos tyrime žema grelino koncentracija asocijuota su du kartus didesniu skrandžio tiek kūno, tiek ne kūno dalies vėžio pasireiškimu (HR Q1:Q4 = 2.00, 95% CI: 1.45–2.77; $p < 0.001$). Taigi, grelinas galėtų būti naudojamas kaip ankstyvas skrandžio vėžio išsivystymo rizikos markeris regionuose, kur vyrauja didelis sergamumas (48).

2020 m. atliktame tyrime buvo ieškoma naujų šlapimo baltymų biomarkerių ankstyvai vėžio diagnozei ir šlapime rastų baltymų TFF1 (uTFF1) ir ADAM12 (uADAM12) kiekis buvo nepriklausomai reikšmingas, kaip diagnostinių skrandžio vėžio biomarkerių, kartu su H. pylori statusu. Šlapimo biomarkerių panelė sudaryta iš uTFF1, uADAM12 ir H. pylori reikšmingai atskyrė sergančiuosius skrandžio vėžiu (net ir I stadiją) nuo sveikų. Taigi, nauja šlapimo biomarkerių panelė galėtų būti daug žadanti panaudojant kaip neinvazyvų vėžio biomarkerį, įtraukiant ir ankstyvos stadijos ligą (49).

2021 m. tyrime buvo identifikuota 18 metabolitų, kurie asocijuojami su vėžio rizika ($P < 0.01$). Iš jų, tik penki buvo reikšmingi pagal Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (FDR) < 0.1 . 11 metabolitų tarp jų priklauso lizofosfolipų ar kitų lipidų klasėms, pvz.: 1-(1-enil-palmitoil)-GPE (P-16:0) (OR = 1.56; $P = 1.89 \times 10^{-4}$). Metilmalonatas, kuris yra vitamino B12 trūkumo rodiklis, irgi asocijuojamas su padidėjusia rizika (OR = 1.42; $P = 0.004$). Daugelis iš surastų ryšių buvo labiau stipresni moterims ir niekada nerūkusiems nei vyrams ar kada nors rūkusiems (50).

PREVENCIJOS METODAI

Vėžio atrankos programos suteikia galimybę anksčiau nustatyti priešvėžines būkles ir vėžį ir tai gali sumažinti su vėžiu susijusi mirtinumą ir mirštamumą. Jungtinės Amerikos Valstijose (JAV) nevykdoma skrandžio vėžio atrankos programa dėl mažo sergamumo šia liga. Kitose šalyse, turinčiose didesnius skrandžio vėžio sergamumo rodiklius pvz.: Pietų Korėjoje, Japonijoje, įdiegtos nacionalinės atrankos programos įdiegtos rodo geresnį žmonių, sergančių skrandžio vėžiu išgyvenamumą (11). Japonijoje į atrankos programą kviečiami pasitikrinti žmonės, vyresni nei 50 m., kas du metus atliekama endoskopija, radiografinė atranka (fotofluorografinis tyrimas), atliekamos biopsijos, o esant paciento norui gali būti atliekamas H. pylori antikūnų ir serumo

pepsinogeno tyrimai. Tyrimai gali būti kartojami kas du metus. Radus H. pylori siūloma eradikacijos terapija. Pietų Korėjoje taip pat taikomi endoskopijos ir radiografinės atrankos tyrimai, skiriasi amžiaus grupė - rekomenduojama vyresniems nei 40 m. (51,52). Skrandžio vėžio atrankos programa JAV nebūtų įmanoma dėl realyviai mažo sergamumo, bet nusitaikant į didelės rizikos individus, galėtume potencialiai sumažinti mirštamumą nuo skrandžio vėžio, kuris, kaip nustatyta, sukėlė maždaug 11 140 mirčių JAV 2019 m. Naudojant apklausos metodą, kaip įrankį atrankai, yra potencialo identifikuoti padidėjusios rizikos individus, kuriems būtų naudinga atlikti endoskopinį tyrimą. Ankstesniais atvejais atrenkant pacientus su padidėjusia rizika buvo daugiausiai fokusuojamasi į pacientų simptomus. Tačiau, ankstyvas skrandžio vėžys dažniausiai yra asimptominis, todėl naudojant šį atrankos metodą yra atrenkami individai, kurie jau turi ligą pažengusioje stadijoje ir didelį mirštamumą. Šiuo metu yra keli skrandžio vėžio nustatymo rizikos numanymo modeliai asimptotiniams pacientams, kad skrandžio vėžio būtų išvengta ir sėkmingai gydoma. Vienas iš modelių yra Harvardo vėžio rizikos indeksas (HCRI), kuris buvo sukurtas naudojant rizikos faktorius identifikuofus pagal grupės susitarimą. Jis buvo padarytas nuspėti individualaus paciento rizikas skirtingoms vėžio rūšims. Vėliau buvo patobulintas ir paverstas į internetinę įvertinimo formą, pakeistas pavadinimas į „Jūsų ligos rizika“ (“Your Disease Risk”) ir suteikia rizikos įvertinimą ir pasiūlymus kelių rūšių vėžio prevencijai, įtraukiant ir skrandžio vėžį (11). Šiuo metu, gastrokopija su skrandžio biopsijų ėminių ištyrimu, yra auksinis standartas skrandžio vėžio atrankoje ir diagnostikoje. Tačiau ištirti visą didelės rizikos populiaciją naudojant gastrokopiją Kinijoje būtų neefektyvu ir nepraktiška, nes yra tikėtina, jog tik 1-3% populiacijos sirgs skrandžio vėžiu. Taip pat, esant numanomai didelės rizikos populiacijai Kinijoje, kuri viršija 300 milijonų gyventojų, nėra tikėtina, jog gastrokopija galėtų būti siūloma visai šiai populiacijai dėl didelių kainų. Todėl yra reikalingas rizikos stratifikacijos metodas, kuris galėtų būti naudojamas kaip pradinis atrankos metodas prieš atliekant gastrokopiją, individų su tikrai padidėjusia rizika identifikavimui tarp anksčiau įvardintos didelės rizikos populiacijos. Teoriškai, didelės rizikos predikcijos taisyklė galėtų būti paremta daugeliu įmanomų rizikos faktorių, kaip pvz.: amžius, lytis, šeimos anamnezė, didelis druskos vartojimas, atrofines gastritas ir H. pylori infekcija, nei vienas šių rizikos faktorių sudarytas poaibis, kuris suteiktų geresnę atrankos vykdymą. Tačiau toks predikcinis metodas nebuvo sukurtas, dėl savo tikėtinai kainos neefektyvumo ir neįmanomo panaudojimo klinikinėje

praktikoje. Šiuo metu sukurti atrankos metodai remiasi žinomų skrandžio vėžio rizikos faktorių poaibiu, kaip, atrofinis gastritas ir H. pylori infekcija. PG I, PG II ir G-17 koncentracijos yra naudojamos kaip surogatiniai biomarkeriai atrofiniam gastritui skirtingose topografinėse vietose (PG I ir PG II skrandžio kūnui, o G-17 - prievartėiui) ir anti-H. pylori IgG Ak yra naudojamo H. pylori infekcijos nustatymui. Buvo sukurtas ABC metodas, kuris remiasi H. pylori serologija su serumo PG koncentracijos nustatymu, ir jis parodė, jog gali nuspėti skrandžio vėžio išsivystymą individams ateityje Japonijoje. Tačiau išlieka keli ABC metodo neaiškumai. Pirmiausia, ar ABC metodas gali būti išplėstas nuspėti jau egzistuojančio skrandžio vėžio nustatymui ir identifikuoti individus su didele rizika skrandžio vėžio egzistavimui. Antra, kaip šis metodas veiktų atliekant skrandžio vėžio atrankos programą kinų didelės rizikos populiacijoje. Praeitais studijos parodė, jog ABC metodas atrofinio gastrito įvertinimui yra netinkamos naudoti kinų populiacijai. Trečia, kokia būtų optimali PG vertė nustatant atrofinį gastritą Kinijoje. Vienoje studijoje mokslininkai įvertino 5 biomarkerių kombinacijos efektyvumą Kinijoje (PG I, PG II, PG I/II sanfykis, G-17, ir anti-H. pylori Ak). Šis modelis parodė geresnę efektyvumą palyginus su ABC metodu. Tačiau, rezultatai negalėtų būti pritaikomi didelės rizikos populiacijoms Kinijoje, nes tik individai, kurie turėjo viršutinių virškinamojo trakto simptomų ar teigiamą skrandžio vėžio šeimos anamnezę buvo įtraukti į tyrimą (28). Dviejų etapų priešvėžinių skrandžio pakitimų ir ankstyvos pradžios skrandžio vėžio atrankos programa buvo vykdoma kaip pirmoji fazė Taivane 1996-1998 m, naudojant anti-H. pylori IgG Ak ir PG rodiklių matavimus (pirmas etapas) ir tuomet rasti pozityvūs tiriamieji buvo nukreipti gastrokopijai diagnozės patvirtinimui ir histologiniam įvertinimui (antras etapas). Antrosios fazės metu buvo įdiegtas bendruomene paremta integruota atranka nuo 2002 m. iki šiol kartu su kitais 5 dažniais vėžiniais susirgimais bei kombinuojant kartu su lėtinių ligų ištyrimu. Į programą buvo kviečiami 30 m. ir vyresni gyventojai kasmet dalyvauti skirtingais atrankos intervalais. Skrandžio vėžio prevencijos antroji programa buvo įdiegta 2004 m., kuri įtraukė pirmojo etapo rodiklius kartu su UBT, antrą etapą papildė endoskopiniu tyrimu ir histologiniu įvertinimu. Trečios fazės metu įdiegta chemopreventinė programa, masinei H. pylori infekcijos eradikacijai nuo 2004 m. (31).

Skrandžio vėžys dažniau atsiranda vyresniems, nei jaunesniems pacientams. Klinikinės charakteristikos, etiologija, prognozė, prevencijos ir gydymo metodai jauniems žmonėms nėra

pilnai ištirti dėl mažo jaunų žmonių sergamumo. Į atrankos programą svarbu įtraukti ir jaunas žmones, nes jiems skrandžio vėžys yra nustatomas pažengusioje stadijoje pasireiškiant aliarmo simptomams. Tačiau jauni žmonės net ir pažengusioje ligos formoje yra geresnės bendros būklės ir organų funkcijos, todėl jie gali toleruoti intensyvią sistemine chemoterapiją. Nepaisant to, jaunų pacientų pažengusios ligos prognozė nėra palanki. 2020 m. atliktas tyrimas parodė, jog H. pylori infekcijos įvertinimas ir eradikacijos terapija norint išvengti skrandžio vėžio jaunų pacientų tarpe kartu vystant intensyvesnes gydymo taktikas esant pažengusioms ligos formos yra būtinos (53). Kitas tyrimas išskiria asimptominių jaunų vyrų (<50 m.), sergančių geležies trūkumo anemija, grupę ir rekomenduoja juos tirti dėl pasireiškiančių gleivinės pakitimų kaip kolorektalinio vėžio, gaurelių adenomos, uždegiminės žarnų ligos ir skrandžio peptinių opų (54). O 2020 m. tyrime išsiaiškinta, jog pacientams, turinties neįgalumą, ypač sunkų, skrandžio vėžys buvo diagnozuojamas pažengusioje stadijoje, jiems buvo taikoma mažiau stadijavimo įvertinimo bei gydymo, ir jų išgyvenamumo dažnis buvo šiek tiek blogesnis, nei neįgalių asmenų (55).

Invazinis gydymas

Diagnozavus mažo laipsnio intraepitelinę neoplaziją, endoskopinis sekimas yra reikalingas kas 3-5 m. Esant didelio laipsnio intraepitelinei neoplazijai ar intramukozinėms karcinomoms buvo naudojami endoskopinė gleivinės rezekcija ir/ar endoskopinis pogleivinės disekacijos gydymo metodai. Pogleivinių vėžių ir pažengusių stemplės vėžio gydymui buvo naudojama radioterapija ir kiti konvenciniai gydymo metodai. Pakartotinis būklės vertinimas po pirmos terapijos buvo vykdomas kas 6 mėnesius pirmaisiais 3 metais (5).

H. pylori eradikacija

2018 m. atliktame tyrime dar kartą patvirtinta, jog žarninės metaplazijos (IM) regresija gali būti pasiekama eradikuojant H. pylori. Taip pat buvo pastebėta, kad IM progresavimą reikšmingai lemia amžius >65 m. ir cukrinis diabetas (37). Galime teigti, jog prevencija yra pagrindinis ramstis skrandžio vėžio kontrolės programose, ypač nesant tinkamų ir neinvazyvių atrankos tyrimų daugelyje šalių. 2021 m. tyrime buvo aptarti chemoprevecinių medžiagų galimo panaudojimo ir numanomų veikimo mechanizmų tyrimų įrodymai. Viename dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime Pietų Korėjoje, kurioje 1838 pirmos eilės giminės sergančiųjų

skrandžio vėžiu buvo randomizuoti H. pylori gydymui ir placebui. Tyrimas parodė, jog H. pylori eradikacijos terapija asocijuota su 55% sumažėjusia rizika sirgti skrandžio vėžiu (HR, 0.45; 95% CI, 0.21–0.94) per vidutiniškai 9.2 m. sekimo laiką, paremtą modifikuota intencija gydymui analize (n = 1676). Po sėkmingos eradikacijos terapijos skrandžio vėžys pasireiškė žymiai rečiau palyginus su persistuojančia infekcija (0.8% vs 2.9%; HR, 0.27; 95% CI, 0.10–0.70). Globaliai yra realiatyvus susitarimas rekomenduoti testo ir gydymo strategiją H. pylori eradikuoti tarp individų, turinčių teigiamą skrandžio vėžio šeimos anamnezę, bet rekomendacijos Vakarų šalyse varijuoja, pvz.: JAV trūkta aukštos kokybės duomenų paremti šiai praktikai. Tad visgi išlieka aiškus, nepatenkintas pirminės chemopreencijos tyrimų poreikis skrandžio vėžiui.

Iki šios dienos yra trys tyrimai, tiriantys tretinės prevencijos lygyje H.pylori eradikacijos poveikį išvengti metachroninio skrandžio vėžio. Dviejose iš jų buvo nustatyta sumažėjusi skrandžio vėžio rizika ir trečiojoje nebuvo gauta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp metachroninio skrandžio vėžio sergamumo randomizuojant pagal H. pylori gydymą ir negydymą.

Poliainai yra galimai susiję su skrandžio karcinogeneze. Šias medžiagas gamina ornitino deoksikarboksilazė ir jos siejamos su deoksiribonukleorūgšties (DNR) reparacijos mechanizmų sutrikdymu, DNR pažeidimų indukavimu, taip pat imuninio atsako keitimu skrandžio audiniuose. Skrandžio gleivinėje ornitino deoksikarboksilazės ekspresija yra dalis įgimto imuniteto atsako į H.pylori infekciją. Gydymui panaudojant ornitino deoksikarboksilazės inhibitorių α -difluorometilornitiną (DFMO), buvo pastebėta, jog tiesiogiai sumažėja H. pylori virulentiškumas ir sumažinama displazijos bei karcinomos rizika Mongolijos smiltpelėms per poliainų koncentracijos sumažėjimą skrandžio audiniuose ir panaikinant su poliainais susijusį oksidacinį stresą. Eksperimentinėse studijose, DFMO sustiprina DNR reparaciją ir sumažina apoptozei atsparių su DNR pažeidomomis skaičių. Šiuo būdu DFMO tiesiogiai daro įtaką genomo stabilumui H.pylori infekuotoje skrandžio gleivinėje.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

NVNU ir aspirinas yra dažniausiai naudojami vaistai pagal savo analgetines, antipiretines ir antitrombotines savybes per ciklooksigenazės (COX) veikimo inhibiciją. COX-2 izofermento veikimas yra dažnai padidėjęs dėl su uždegimu susijusios karcinogenezės. Įrodymai iš in vivo

studijų su gyvūnais ir epidemiologinių studijų teigiama, jog tiek NVNU, tiek aspirinas gali turėti priešnavikinių savybių. Taip pat, kasdienis šių vaistų vartojimas yra asocijuojamas su kelių rūšių vėžio sumažėjusiu atsiradimu, įskaitant ir skrandžio vėžį ir tai apsprendžia šios būklės tinkamumą chemoprevencijai, mažiausiai didelės rizikos populiacijose. Reguliarus mažų dozių aspirino vartojimas yra asocijuojamas su sumažėjusia ne skrandžio kūno dalies vėžio rizika tarp Kaukazo populiacijos, o tuo tarpu Celekoksibo (COX-2 selektyvus NVNU) vartojimas ilgą laiką gali sumažinti vystymosi greitį ar netgi panaikinti IM po H. pylori eradikacijos. Protonų pompos inhibitoriai (PPI) yra dažnai skiriami su skrandžio rūgšties padidėjimu susijusių būklių, kaip peptinių opų ir gastroezofaginio reflukso ligos prevencijai ir gydymui. Ankstesnės in vitro studijos parodė potencialų antiuždegiminį PPI efektą, nors mechanizmai, kuriais naudojant PPI pasireiškia priešuždegiminis ir galimai priešnavikinis poveikis yra nežinomi (34). COX-2 inhibicija atrodo labiausiai svarbi atliekant chemoprevenciją ne skrandžio kūno chemoprevencijos atveju. Yra duomenų jog COX-2 kiekis padidėja sergant gastrointestiniųjų vėžių atveju. NVNU turi priešvėžinio veikimo poveikį per COX-2 blokavimą, įtraukiant ir angiogenezės inhibiciją bei apoptozės mediatorių padidinimą (pvz.: kaspazės-3 aktyvacija). Yra ir kitos chemoprevencinės naudos NVNU veikiant per nuo COX nepriklausomus kelius pvz.: branduolio faktoriaus- κ B aktyvacija, aktyvuotas baltymas 1, Wnt- β -kateninas, ir ekstraceliulinė signalu reguliuojama kinazė. Verta pažymėti, jog apsaugantis nuo ne skrandžio kūno vėžio poveikis atsiranda labiau dėl aspirino, kitų NVNU tyrimai daugiausiai rodo mažesnę rizikos slopinimą arba nulinę asociaciją. Vėlgi, šie skirtingi studijų duomenys yra nulemti pačių tyrimų planavimo, kaip statistinės analizės griežtumas, painiavos reguliavimas ir netinkamo poveikio klasifikavimas, ypač dėl to kad NVNU daugelyje šalių pasiekiami nusipirkti labai lengvai. Daugelis tyrimų, kuriuose buvo analizuojami ne aspirino NVNU, nebuvo pritaikyti aspirino vartojimui, o tai svarbu, nes kai kurie tyrimai parodė net 56% ne aspirino NVNU vartotojų ir aspirino vartotojų sutapimą. Dviejuose tyrimuose buvo analizuojamas ryšys pagal nekardinio skrandžio vėžio histologiją ir abiejuose buvo nustatyta, kad žarninio tipo vėžio rizikos sumažėjimas buvo stipresnis, palyginti su difuzinio tipo histologija, kuri paprastai turi didesnę genetinę polinkį, o ne pirmoji, kurioje aplinkos veiksniai yra pagrindiniai veiksniai. Daugumoje tyrimų teigiama, kad reguliariai vartojantiems aspiriną rizika susirgti ne kūno skrandžio vėžiu sumažėja maždaug 20–50%, nors šios vertės skiriasi priklausomai nuo reguliaraus vartojimo

apibrėžimo (paprastai bent kartą per savaitę), vartojimo trukmės ir analizės griežtumo, duomenų išsamumo ir kitų populiacijos charakteristikų, įskaitant geografiją ir *H. pylori* būseną. Viena iš neseniai paskelbtos meta-analizės, kurioje buvo išanalizuoti 33 Azijos, Europos ir Šiaurės Amerikos tyrimai, kuriuose dalyvavo beveik 2 milijonai asmenų, parodė, kad aspirino vartojimas bent kartą per mėnesį buvo susijęs su 16–26 % žymiai mažesne rizika nuo ne kūno dalies skrandžio vėžio. Remiantis 3 tyrimų meta-analize, aspirino vartojimas, palyginti su jo nevartojimu, taip pat buvo susijęs su žymiai mažesne nuo skrandžio vėžiu susijusio mirtingumo rizika. Kita neseniai atlikta abiejų NVNU vartojimo, tik aspirino, ir ne aspirino NVNU vartojimo meta-analizė pranešė apie reikšmingą 30% (RR, 0.70; 95% CI, 0.59–0.84), 36% (RR, 0.64; 95% CI, 0.53–0.78), ir 26% (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.93) ne kūno dalies vėžio rizikos sumažėjimą; tuo tarpu nė vienas iš jų nebuvo susijęs su skrandžio kūno vėžiu. Pogrupių analizė parodė nuoseklius rezultatus, neatsižvelgiant į tyrimo planą (kohortos ir atvejo kontrolė).

Kiti

Buvo ištirta keletas kitų vaistų ir dietinių intervencijų dėl jų chemopreventinio poveikio prieš skrandžio vėžį, dažniausiai gauta įvairių išvadų ir be aukštos kokybės duomenų. Maistinių medžiagų suvartojimo ir vėžio rizikos tyrimus neišvengiamai sunku atlikti griežčiau reguliuojant dėl didelio imčių dydžio ir ilgo stebėjimo laiko, kurio reikia, neminint apie iššūkius, susijusius su likutiniu painiojimu, tiksliu poveikio įvertinimu ir tvaraus mitybos keitimo lygiu, reikalingu efektui pasiekti. Taip sakant, kad dietinės intervencijos yra patrauklios kaip chemopreventija, nes jos paprastai yra saugios, ekonomiškos ir įmanomos. Iš esmės tam tikros dietinės intervencijos gali turėti papildomą vaidmenį, be kitų gyvenimo būdo modifikacijų, kurios, kaip žinoma, mažina ne kūno dalies skrandžio vėžį (taip pat ir kitų vėžio tipų riziką). Dietos intervencijos apima sūdyto maisto, maisto produktų, kuriuose yra daug nitritų, perdirbtų maisto produktų ir raudonos mėsos, vartojimo mažinimą, šviežių daržovių ir vaisių, ypač citrusinių vaisių ir tų, kuriuose yra daug beta karotino, vitamino C ir antioksidantų, vartojimo didinimą. Tyrimai parodė, kad česnakai yra susiję su sumažėjusia metachroninių gaubtinės ir tiesiosios žarnos adenomų ir galbūt skrandžio vėžio rizika. Kalcis ir magnis taip pat sumažina nekardinio skrandžio vėžio riziką. Selenas, kuris yra esminis mikroelementas, vartojamas su maistu, taip pat

buvo ištirtas kaip chemopreventinė priemonė sergant skrandžio vėžiu, atsižvelgiant į jo antioksidacines savybes. papildoma priešuždegiminių, proapoptotinių ir antiangiogeninių savybių.

Remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, metforminas ir statinai taip pat buvo kliniškai ištirti dėl jų chemopreventinio poveikio skrandžio vėžiui gydyti. Metforminas mažina skrandžio vėžio ląstelių gyvybingumą, invaziją ir migraciją sumažindamas COX ekspresijos reguliavimą, taip pat sumažindamas hipoksijos sukeliama faktoriaus 1a, piruvato kinazės M2, fosfatidilinozitolio 3-kinazės/baltymų kinazės b ir poli (ADP-ribozės) polimerazės ekspresijos reguliavimą. Slopindamas fosfatidilinozitolio 3-kinazės / baltymų kinazės b ir poli (ADP-ribozės) polimerazės kelius, metforminas taip pat sukelia ląstelių ciklo sustabdymą ir apoptozę skrandžio vėžio ląstelėse. Yra daug stebėjimo tyrimų, kurių dauguma apsiriboja 2 tipo cukriniu diabetu sergančiais asmenimis (indikacijų šališkumas), kuriuose analizuojamas ryšys tarp metformino ir sergamumo skrandžio vėžiu. Apskritai išvados yra nevienodos, kai kurie tyrimai, įskaitant didelius populiacijos tyrimus, rodo nulinius rezultatus, o kiti rodo apsauginį poveikį. Taip pat yra biologinio tikėtumo, kuriuo grindžiamas hipotезinis statinų chemopreventinis poveikis skrandžio vėžiui gydyti, tačiau trūksta kokybiškų ir nuoseklių klinikinių duomenų (56).

Taigi, apibendrinant galima sudaryti prevencijos metodus, kurių pirmoje dalyje pateikiami prevencijos tikslai skrandžio vėžio rizikai įvertinti (3 lentelė), antroje dalyje – priešvėžnių būklių diagnozavimas, stadijavimas (4 lentelė - prieduose) ir trečioje dalyje – tolimesnis sekimas (5 lentelė - prieduose) ir gydymo taktika (6 lentelė - prieduose).

APTARIMAS

Duomenų bazėje „PubMed“ buvo rastos dvi panašios apžvalgos su kuriomis galima palyginti gautus rezultatus. 2022 m. atliktoje apžvalgoje, kaip ir mūsų apžvalgoje, buvo pastebėta, jog skrandžio vėžio pasaulyje dažnis mažėja: pagal amžių standartizuoto sergamumo ir mirtingumo rodikliai nebeauga. Kitaip nei mūsų apžvalgoje, nustatyta, jog šią mažėjimo tendenciją daugiausia lemia sumažėjusi H. pylori infekcija. Nepaisant to, tiek absoliutus susirgimo atvejų, tiek mirčių nuo skrandžio vėžio skaičius šiuo metu vis dar didėja dėl senėjančios visuomenės. Šiuo metu Rytų Azijoje daugelis pacientų vis dar serga skrandžio vėžiu ir ikivėžinėmis ligomis, ypač vyresnio amžiaus pacientai, todėl labai svarbu stengtis suteikti šiems asmenims tinkamą

medicininę priežiūrą, įskaitant ir prevenciją (57), o mūsų apžvalga pabrėžia, jog įtraukimui į prevencijos programą svarbi ne tik vyresnio amžiaus žmonių grupė, bet ir visi suaugusieji. 2020 m. atlikoje apžvalgoje norėta išsiaiškinti ar H. pylori eradikacija iš tikrųjų sumažina metachroninio skrandžio vėžio išsivystymo riziką. Paaiškėjo, jog metaanalizių ir atsitiktinių imčių kontrolinių tyrimų rezultatai skiriasi nuo retrospektyvinių tyrimų: pirmieji tyrimai rodo, kad H. pylori išnaikinimas turi prevencinį poveikį metachroniniam vėžiui, o pastarieji – ne. Daugelis tyrimų parodė, kad po H. pylori išnaikinimo aspirinas gali turėti papildomą poveikį rizikos mažinimui. Tiek H. pylori išnaikinimas ir aspirino vartojimas sukelia atrofino gastrito gleivinės, bet ne žarnyno metaplazijos, molekulinis pokyčius. Deja, šių intervencijų molekulinės pataloginės analizės buvo apribotos trumpais stebėjimo laikotarpiais. Todėl norint išsiaiškinti šių intervencijų sukeltus molekulinį įvykių pokyčius, reikalinga ilgalaikė perspektyvi grupė (58). Mūsų apžvalga parodė, jog metachroninio skrandžio vėžio riziką galima sumažinti taikant H. pylori terapiją. Taip pat radome, jog aspirino naudojimas siejamas su priešnavikiniu veikimu, tačiau negavome duomenų atskirai apie poveikį atrofiniam gastritui ir žarninei metaplazijai. Žarninės metaplazijos vystymuisi sustabdyti net ir po H. pylori eradikacijos galėtų būti naudojamas celekoksibas.

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Prevencijos tikslams pasiekti padidėjusios rizikos grupę geriausia atrinkti pagal ligos rizikos veiksnis. Iš šios rizikos grupės rekomenduojama išrinkti tuos pacientus, kuriems yra tikrai padidėjusi rizika susirgti aliekant stratifikaciją - naudojant rizikos veiksnių poaibį. Prieš atliekant stratifikaciją šalies mastu, reikėtų papildomų klinikinių tyrimų rizikos veiksnių ilgalaikiam poveikiui įvertinti. Remiantis kitų šalių patirtimi, į neinvazinių rizikos grupių atrankos metodus galima būtų įtraukti serologinius markerius: pepsinogeną, Helicobacter pylori antikūnus, gastriną, greliną, antikūnus prieš autoimuninį gastritą ir šlapimo markerius, tačiau tam reikia papildomų tyrimų. Vien tik endoskopinio tyrimo nepakanka nustatyti priešvėžines būkles, jautrumui pagerinti rekomenduojami siauros juostos endoskopijos tyrimai, endoskopijos tyrimai su biopsija, taip pat patariama naudoti stadijavimo sistemas, nepamiršti subtipuoti žarninę metaplaziją. Vienų autorių nuomone, endoskopiją su biopsijomis reikėtų daryti tik tris kartus per gyvenimą, kitų nuomone, reikėtų sekti pacientą kas kelis metus tam tikroje amžiaus grupėje.

Tolimesnis endoskopinis sekimas priklauso nuo rastos skrandžio gleivinės patologijos. Gydytas, mažinantis riziką susirgti skrandžio vėžiu remiasi mitybos režimo keitimu, *Helicobacter pylori* eradikacija, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, invaziniu gydymu. Protonų pompos inhibitorių, metformino ir kito eksperimentinio priešvėžinio gydymo naudai ir veikimo mechanizmų efektyvumui įrodyti reikalinga atlikti klinikinius tyrimus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;5(1):42–54.
2. Mommersteeg MC, Nieuwenburg SAV, den Hollander WJ, Holster L, den Hoed CM, Capelle LG, et al. Accuracy of upper endoscopies with random biopsies to identify patients with gastric premalignant lesions who can safely be exempt from surveillance. *Gastric Cancer.* 2021 May;24(3):680–90.
3. Valle TD, Turrini RNT, Poveda V de B. Intervening factors for the initiation of treatment of patients with stomach and colorectal cancer. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017 May 15;25:e2879.
4. Huang HL, Leung CY, Saito E, Katanoda K, Hur C, Kong CY, et al. Effect and cost-effectiveness of national gastric cancer screening in Japan: a microsimulation modeling study. *BMC Med.* 2020 Sep 14;18(1):257.
5. Chen R, Liu Y, Song G, Li B, Zhao D, Hua Z, et al. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study. *Gut.* 2021 Feb;70(2):251–60.
6. Tai EW, Guy GP, Steele CB, Henley SJ, Gallaway MS, Richardson LC. Cost of Tobacco-related Cancer Hospitalizations in the U.S., 2014. *Am J Prev Med.* 2018 Apr;54(4):591–5.
7. Suh YS, Lee J, Woo H, Shin D, Kong SH, Lee HJ, et al. National cancer screening program for gastric cancer in Korea: Nationwide treatment benefit and cost. *Cancer.* 2020 Jan 1;126(9):1929–39.

8. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. 2018 Mar;27(2):124–33.
9. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, Choi P, Lao XQ, Chan SM, et al. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 1;4(7):e2118457.
10. Bertuccio P, Alicandro G, Malvezzi M, Carioli G, Boffetta P, Levi F, et al. Cancer mortality in Europe in 2015 and an overview of trends since 1990. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1356–69.
11. In H, Solsky I, Castle PE, Schechter CB, Parides M, Friedmann P, et al. Utilizing Cultural and Ethnic Variables in Screening Models to Identify Individuals at High Risk for Gastric Cancer: A Pilot Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020 Aug;13(8):687–98.
12. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, et al. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2018 Apr 1;107(4):607–16.
13. Ferro A, Rosato V, Rota M, Costa AR, Morais S, Pelucchi C, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):45–55.
14. Zhu YH, Jeong S, Wu M, Jin ZY, Zhou JY, Han RQ, et al. Dietary Intake of Fatty Acids, Total Cholesterol, and Stomach Cancer in a Chinese Population. *Nutrients*. 2019 Jul 26;11(8):E1730.
15. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2017 Nov 15;141(10):1950–62.
16. Butt J, Varga MG, Wang T, Tsugane S, Shimazu T, Zheng W, et al. Smoking, Helicobacter Pylori Serology, and Gastric Cancer Risk in Prospective Studies from China, Japan, and Korea. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019 Oct;12(10):667–74.

17. Holleczeck B, Schöttker B, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2773–83.
18. Guo Y, Li ZX, Zhang JY, Ma JL, Zhang L, Zhang Y, et al. Association Between Lifestyle Factors, Vitamin and Garlic Supplementation, and Gastric Cancer Outcomes: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206628.
19. Tanikawa C, Kamatani Y, Toyoshima O, Sakamoto H, Ito H, Takahashi A, et al. Genome-wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21. *Cancer Sci*. 2018 Dec;109(12):4015–24.
20. Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun-Schreiber K, Yoon SS, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. *Fam Cancer*. 2019 Oct;18(4):429–38.
21. Petkevicius V, Streleckiene G, Balciute K, Link A, Leja M, Malfertheiner P, et al. Association of Long Non-Coding RNA Polymorphisms with Gastric Cancer and Atrophic Gastritis. *Genes (Basel)*. 2020 Dec 15;11(12):E1505.
22. Jang J, Wang T, Cai H, Ye F, Murphy G, Shimazu T, et al. The U-shaped association between body mass index and gastric cancer risk in the Helicobacter pylori Biomarker Cohort Consortium: A nested case-control study from eight East Asian cohort studies. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):777–84.
23. Yoo H, Kim H, Lee JH, Lee KS, Choi MJ, Song HR, et al. Study on the Relevance of Metabolic Syndrome and Incidence of Gastric Cancer in Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 27;16(7):E1101.
24. Song C, Lv J, Liu Y, Chen JG, Ge Z, Zhu J, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e195718.
25. Obayashi Y, Kawano S, Sakae H, Abe M, Kono Y, Kanzaki H, et al. Risk Factors for Gastric Cancer after the Eradication of Helicobacter pylori Evaluated Based on the Background Gastric Mucosa: A Propensity Score-matched Case-control Study. *Intern Med*. 2021 Apr 1;60(7):969–76.

26. Yano Y, Abnet CC, Poustchi H, Roshandel G, Pourshams A, Islami F, et al. Oral Health and Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in a Large Prospective Study from a High-risk Region: Golestan Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Jul;14(7):709–18.
27. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Turner MC, Martín-Sánchez V, Casabonne D, et al. Sleep duration and napping in relation to colorectal and gastric cancer in the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11822.
28. Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut*. 2019 Sep;68(9):1576–87.
29. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, Bonzi R, Bertuccio P, Hu J, et al. Education and gastric cancer risk-An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):671–81.
30. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, Selhub J, Männistö S, Taylor PR, et al. Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1120–9.
31. Fann JCY, Chiang TH, Yen AMF, Lee YC, Wu MS, Chen HH. Personalized risk assessment for dynamic transition of gastric neoplasms. *J Biomed Sci*. 2018 Nov 19;25(1):84.
32. Varga MG, Wood CR, Butt J, Ryan ME, You WC, Pan K, et al. Immunostimulatory membrane proteins potentiate *H. pylori*-induced carcinogenesis by enabling CagA translocation. *Gut Microbes*. 2021 Dec;13(1):1–13.
33. Lin S, Zhang Y, Hu Y, Yang B, Cui J, Huang J, et al. Epigenetic downregulation of MUC17 by *H. pylori* infection facilitates NF- κ B-mediated expression of CEACAM1-3S in human gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019 Sep;22(5):941–54.
34. Vasapolli R, Venerito M, Schirrmeister W, Thon C, Weigt J, Wex T, et al. Inflammatory microRNAs in gastric mucosa are modulated by *Helicobacter pylori* infection and proton-pump inhibitors but not by aspirin or NSAIDs. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249282.

35. Zargari S, Bahari A, Goodarzi MT, Mahmoodi M, Valadan R. TLR2 and TLR4 Signaling Pathways and Gastric Cancer: Insights from Transcriptomics and Sample Validation. *Iran Biomed J.* 2022 Jan 1;26(1):36–43.
36. Liu C, He X, Liu X, Yu J, Zhang M, Yu F, et al. RPS15A promotes gastric cancer progression via activation of the Akt/IKK- β /NF- κ B signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2019 Mar;23(3):2207–18.
37. Aumpan N, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P, et al. Predictors for regression and progression of intestinal metaplasia (IM): A large population-based study from low prevalence area of gastric cancer (IM-predictor trial). *PLoS One.* 2021;16(8):e0255601.
38. Amarapurkar AD, Kale KM, Naik LP, Shukla AP. Histomorphological analysis of gastric polyps. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021 Jun;64(Supplement):S69–72.
39. Yoshida N, Doyama H, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Yamamoto Y, et al. Early gastric cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut.* 2021 Jan;70(1):67–75.
40. Isajevs S, Savcenko S, Liepniece-Karele I, Piazzuelo MB, Kikuste I, Tolmanis I, et al. High-risk individuals for gastric cancer would be missed for surveillance without subtyping of intestinal metaplasia. *Virchows Arch.* 2021 Oct;479(4):679–86.
41. Sjomina O, Pavlova J, Daugule I, Janovic P, Kikuste I, Vanags A, et al. Pepsinogen test for the evaluation of precancerous changes in gastric mucosa: a population-based study. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018 Mar;27(1):11–7.
42. Miftahussurur M, Waskito LA, Aftab H, Vilaichone RK, Subsomwong P, Nusi IA, et al. Serum pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South and Southeast Asian populations. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230064.
43. Song M, Camargo MC, Weinstein SJ, Murphy G, Freedman ND, Koshiol J, et al. Serum pepsinogen 1 and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies as predictors of gastric cancer risk in Finnish males. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):494–503.

44. Takayama T, Suzuki H, Okada K, Yamada T, Maruo K, Saito Y, et al. Prediction of true *Helicobacter pylori*-uninfected status using a combination of age, serum antibody and pepsinogen: Logistic regression analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240040.
45. Song M, Camargo MC, Katki HA, Weinstein SJ, Männistö S, Albanes D, et al. Association of Antiparietal Cell and Anti-Intrinsic Factor Antibodies With Risk of Gastric Cancer. *JAMA Oncol*. 2022 Feb 1;8(2):268–74.
46. Sun L, Tu H, Chen T, Yuan Q, Liu J, Dong N, et al. Three-dimensional combined biomarkers assay could improve diagnostic accuracy for gastric cancer. *Sci Rep*. 2017 Sep 14;7(1):11621.
47. Nawacki Ł, Czyż A, Bryk P, Kozieł D, Stępień R, Głuszek S. Can urea breath test (UBT) replace rapid urea test (RUT)? *Pol Przegl Chir*. 2018 Jun 4;90(5):44–8.
48. Pritchett NR, Maziarz M, Shu XO, Kamangar F, Dawsey SM, Fan JH, et al. Serum ghrelin and esophageal and gastric cancer in two cohorts in China. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2728–35.
49. Shimura T, Dayde D, Wang H, Okuda Y, Iwasaki H, Ebi M, et al. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2020 Nov;123(11):1656–64.
50. Shu X, Cai H, Lan Q, Cai Q, Ji BT, Zheng W, et al. A Prospective Investigation of Circulating Metabolome Identifies Potential Biomarkers for Gastric Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Sep;30(9):1634–42.
51. Hamashima C, Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jul 1;48(7):673–83.
52. Lin JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):135–8.
53. Kono Y, Kanzaki H, Iwamuro M, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Reality of Gastric Cancer in Young Patients: The Importance and Difficulty of the Early Diagnosis, Prevention and Treatment. *Acta Med Okayama*. 2020 Dec;74(6):461–6.

54. Kim NH, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, Jung YS. Should asymptomatic young men with iron deficiency anemia necessarily undergo endoscopy? *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1084–92.
55. Kim HW, Shin DW, Yeob KE, Cho IY, Kim SY, Park SM, et al. Disparities in the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer in Relation to Disabilities. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Oct;11(10):e00242.
56. Shah SC, Peek RM. Chemoprevention Against Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021 Jul;31(3):519–42.
57. Sekiguchi M, Oda I, Matsuda T, Saito Y. Epidemiological Trends and Future Perspectives of Gastric Cancer in Eastern Asia. *Digestion.* 2022;103(1):22–8.
58. Watari J, Tomita T, Tozawa K, Oshima T, Fukui H, Miwa H. Preventing Metachronous Gastric Cancer after the Endoscopic Resection of Gastric Epithelial Neoplasia: Roles of *Helicobacter pylori* Eradication and Aspirin. *Gut Liver.* 2020 May 15;14(3):281–90.

PRIEDAI

1 lentelė. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Kriterijus	Įtraukimo kriterijus	Atmetimo kriterijus
Teksto prieiga	Atvira prieiga prie visateksčio straipsnio	Neatvira prieiga prie visateksčio straipsnio ar abstraktas
Laikotarpis	Paskutiniai 5 metai	Anksčiau paskelbti straipsniai
Kalba	Anglų kalba	Kita nei anglų kalba
Amžius	Suaugusieji	Vaikai
Tema	Mokslinėje publikacijoje nagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai.	Mokslinėje publikacijoje nenagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai.

2 lentelė. Studijų charakteristikų lentelė.

Tyrimo tipas	Straipsnis ir metai	Imties dydis
Kohortos tyrimas	Momeersteeg ir kt. (2021)	334
	Chen ir kt. (2021)	637 500
	Holleczeck ir kt. (2020)	9 949
	Yoo ir kt. (2019)	7 758 098
	Yano ir kt. (2021)	50 000
	Miranti ir kt. (2017)	579
	Fann ir kt. (2018)	100 000 (simuliacinė kohorta)
	Vasapoli ir kt. (2021)	208
	Aumpan ir kt. (2021)	2 025
	Amarapurkar ir kt. (2021)	10 800
	Sjomina ir kt. (2018)	259
	Song ir kt. (2018)	21 895
	Song ir kt. (2022)	1 972
	Prichett ir kt. (2020)	2 591
Kim ir kt. (2020)	75 721	
Modeliavimo (eksperimentinis) tyrimas	Huang ir kt. (2020)	Rizikos poveikio paplitimo, vėžio sergamumo, mirtingumo ir endoskopinių tyrimų duomenys iš Japonijos demografinių duomenų rinkinių.
Bandomasis tyrimas	In ir kt. (2020)	140
	Petkevicius ir kt. (2020)	1 207
	Song ir kt. (2019)	551 791
Atvejo kontrolės tyrimas	Zhu ir kt. (2019)	10 235
	Rota ir kt. (2017)	35 005
	Jang ir kt. (2020)	3 544
	Obayashi ir kt. (2021)	183

	Papantoniou ir kt. (2021)	6 172
	Shimura ir kt. (2020)	282
Antrinė aklo, randomizuoto, placebo kontroliuojamo tyrimo analizė	Guo ir kt. (2020)	3 365
Didelio masto genomo paplitimo asociacijos tyrimas	Tanikawa ir kt. (2018)	33 349
Skerspjūvio tyrimas	Cai ir kt. (2019)	14 929
Meta-analizė	Rota ir kt. (2020)	34 146
Stebėjimo studija	Takayama ir kt. (2020)	684
Literatūros apžvalga	Kono ir kt. (2020)	-
	Shah ir kt. (2021)	-

3 lentelė. Prevencijos tikslai.

Prevencijos tikslas	Komentaras
Rizikos veiksniai	Ankstyvai skrandžio vėžio diagnostikai ir prevencijai svarbu naudoti ne ligos simptomus, o jos rizikos veiksnius ir iš jų numatyti rizikos grupes.
Mažo sergamumo šalys	Rizikos grupių sudarymas svarbus ir mažo sergamumo šalyse (11).
Didžiausios rizikos grupės radimas	Iš didelės rizikos grupių rekomenduojama išrinkti pacientus, kuriems yra tikrai padidėjusi rizika susirgti aliekant stratifikaciją - naudojant rizikos veiksnių poaibį (28).

Netinkama mityba	7 g per dieną sočiųjų riebalų bei 250 mg per dieną cholesterolio turinčių produktų vartojimas didina skrandžio vėžio riziką (14).
Piktnaudžiavimas alkoholiu	Išgeriantys daugiau nei 4 alkoholio vienetus (angl. drinks) per dieną turi padidėjusią skrandžio vėžio riziką (15).
Skrandžio gleivinės H. pylori infekcija	H. pylori infekcija be ar su CagA baltymo ekspresija turi ryšį su neįskrandžio dalies vėžiu, o lėtinis atrofinis gastritas kartu su H. pylori ekspresuojančio baltymo CagA infekcija didina sergamumą skrandžio vėžiu (17).
Tabako rūkymas	Asocijuojamas su padidėjusiu skrandžio vėžio sergamumu ir mirtingumu (18).
Nepalanki šeimos anamnezė	2.44 kartų didesnė ligos rizika (19).
Paveldimumas	CDH1 mutacijos (20). MSH2 ir MLH1 mutacijos (19). MALAT1 ir ANRIL mutacijos (21).
KMI	Per mažos masės (KMI < 18,5 kg/m ²) arba nutukę (KMI > 27,5 kg/m ²) turi didesnę riziką (22).
Metabolinis sindromas	Turi padidėjusią riziką skrandžio vėžiui (23).
Hepatito B virusinė infekcija	HBsAg seropozityvūs tiriamieji turi didesnę riziką susirgti skrandžio vėžiu (24).

Srandžio gleivinės uždegimas po H. pylori eradikacijos	Turi padidėjusią riziką skrandžio vėžiui (25).
Oontologinės ligos ir prasta burnos higiena	Dantų netekimas ir dantų nepriežiūra siejama su padidėjusia rizika skrandžio vėžiui (26).
Miego trūkumas	Ilgos arba trumpos nakties miego valandos, >7 miego epizodai, ilgesni nei ≥ 30 min. dienos metu, dirbantiems naktį – ilgi dienos pogulio epizodai turi padidėjusią riziką (27).
Amžius	Rizika didėja su amžiumi, ypač didėja nuo 40 m. (28). Rekomenduojama tirti netgi visas suaugusių žmonių amžiaus grupes (53).
Vyriška lytis	Rizika susirgti didesnė vyrams nei moterims (28).
Žema socioekonominė padėtis	Mažesnis išsilavinimas ir pajamos siejamos su didesne rizika (29).
Maža vit. B12 koncentracija	Vit. B12 yra galimas atrofinio gastrito, kuris sukelia ne skrandžio kūno dalies vėžį, biožymuo (30).
< 50 m. vyrai sergantys geležies deficitine anemija	Turi padidėjusią riziką išsivystyti peptinėms opoms ir uždegimui (53).
Neįgalieji	Blogesnis skrandžio vėžio išgyvenamumas dėl mažiau taikomų diagnostinių priemonių (55).

4 lentelė. Priešvėžnių būklių diagnozavimas ir stadijavimas.

Tyrimas	Komentaras
Konvencinė endoskopija	Bendras pirminės endoskopijos jautrumas nustatant ankstyvą skrandžio vėžį yra tik 75%.
Siauros juostos endoskopija	Šis tyrimas nepagerina būklės nustatymo labiau nei konvencinė endoskopija. Šiek tiek geresnis siauros juostos endoskopijos PPV turėtų būti įvertintas tolimesnėse studijose (37).
Endoskopija su biopsija	Turėtų būti naudojama tiksliai diagnozei, pacientų rizikos įvertinimui – mažos rizikos pacientams tolimesnio sekimo nereikia (2).
Endoskopija ir jos metu rasti polipai	Svarbu dėl galimo polipų supiktybėjimo (38).
Endoskopija ir fotofluorografija	Tyrimai naudojami atrankos programose Japonijoje ir Pietų Korėjoje (51,52).
OLGA ir OLGIM stadijavimo sistemos	Šios stadijavimo sistemos yra rekomenduojamos naudoti skrandžio vėžio išsivystymo rizikos įvertinimui.
Žarninės metaplazijos subtipavimas	Didelis nepilnos žarninės metaplazijos paplitimas buvo rastas ne tik su išplitusia metaplazija, bet ir esant OLGIM I stadijai. Be

	žarninės metaplazijos subtipavimo pacientai su didele rizika išsivystyti skrandžio vėžiui būtų neįtraukti į sekimo programą (2).
PG I konc. ir PG I/II santykio nustatymo nenaudoti atskirai.	Yra difuzinio skrandžio vėžio tikimybė, šie tyrimai neparodo padidėjusios rizikos konkrečiai difuziniam tipui (31).
PG I, PG II, H. pylori serologija, amžius.	Į rizikos grupės atranką galima įtraukti ne tik rizikos veiksnį (amžių), bet tik serologinius tyrimus (44).
G-17 konc. nustatymas.	Jei įmanoma iširti per tris valandas, galima nustatyti G-17 konc. (28).
APCA ir FMC nustatymas.	Jei yra galimybė, tirti autoimuninio gastrito antikūnus (45).
Grelino konc.	Gali parodyti ankstyvą ligos stadiją (48).
Šlapimo biomarkerių panelė sudaryta iš uTFF1, uADAM12, H. pylori.	Gali parodyti ankstyvą ligos stadiją (49).

5 lentelė. Tolimesnis sekimas.

Veiksmai	Komentaras
Pepsinogeno tyrimas	Pakartotinai testuoti nerekomenduojama (41,43).

Pakartotinė gastrokopija	Reikia atlikti 3 endoskopinius tyrimus prieš priskiriant mažos skrandžio vėžio rizikos išsivystymo grupei (2).
Endoskopinis sekimas kas 3-5 m.	Esant mažo laipsnio intraepitelinei neoplazijai, reikia atlikti endoskopiją kas 3-5 m.
Endoskopija ir fotofluorografija atliekama kas 2 m.	Programa taikoma Japonijoje (51).
Pakartotinis būklės vertinimas endoskopu kas 6 mėnesius pirmaisiais 3 metais po gydymo.	Taikoma po endoskopinės gleivinės rezekcijos ir/ar endoskopinio pogleivinės disekacijos gydymo (5).
Endoskopinė programa galėtų būti taikoma tam tikrai amžiaus grupei, kad šalyje programa būtų efektyviausia.	Japonijoje programa būtų efektyvesnė, jei būtų vykdoma 50 – 75 m. amžiaus žmonių grupėje, kas 3 metus (4).

6 lentelė. Gydymas.

Gydymo taktika	Komentaras
H.pylori eradikacija	Mažina skrandžio vėžio riziką, gali būti naudojama ir kaip tretinė prevencijos priemonė išvengti metachroninio skrandžio vėžio išsivystymui.
Eksperimentinis gydymas DFMO	Sumažėja H. pylori virulentiškumas ir sumažinama displazijos bei karcinomos rizika

	smiltpelėms. Reikalinga atlikti klinikinius tyrimus.
Maisto produktų vartojimas	Dietos intervencijos apima sūdyto maisto, maisto produktų, kuriuose yra daug nitritų, perdirbtų maisto produktų ir raudonos mėsos, vartojimo sumažinimą, o šviežių daržovių ir vaisių, ypač citrusinių vaisių ir tų, kuriuose yra daug beta karotino, vitamino C ir antioksidantų, česnakų ir svogūninių daržovių vartojimo didinimą – chemopreventinis teigiamas poveikis prieš skrandžio vėžį.
Metforminas	Metforminas mažina skrandžio vėžio ląstelių gyvybingumą, invaziją ir migraciją, tačiau trūksta nuoseklių klinikinių duomenų, daugelis tyrimų apsiriboja tik sergančiais cukriniu diabetu (56).
Aspirinas	Turi priešnavikinių savybių.
Celekoksibas	Sumažina IM vystymosi greitį ar netgi panaikinti IM po H. pylori eradikacijos.
PPI	Galimai turi priešuždegiminių savybių, reikalingi klinikiniai tyrimai (34).
Endoskopinė gleivinės rezekcija ir/ar endoskopinis pogleivinės disekcijos gydymo metodai.	Taikomi esant didelio laipsnio intraepitelinei neoplazijai ar intramukozinėms karcinomoms (5).