

Skrandžio vėžio patikros programa: literatūros apžvalga

Kamilė Vilkelytė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
El. paštas kamile.vilkelyte@mf.stud.vu.lt
<https://ror.org/03nadee84>

Audrius Dulskas

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania
Nacionalinis vėžio institutas, Vilnius, Lietuva
National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania
El. paštas audrius.dulskas@gmail.com
<https://ror.org/03nadee84>

Santrauka. *Tikslas.* Išanalizuoti skrandžio vėžio paplitimo pasaulyje priežastis ir pasekmes bei pagrįsti prevencinės programos Lietuvoje būtinybę. *Metodai.* Darbui rašyti buvo naudojami duomenys iš *PubMed* duomenų bazės, taip pat Vilniaus universiteto (VU) elektroninės duomenų bazės moksliniai straipsniai ir kiti mokslo darbai, spausdintos mokslinės literatūros šaltiniai, kuriuose nagrinėta skrandžio vėžio tematika. Atrinktos publikacijos, atitikusios įtraukimo į tiriamąją imtį kriterijus: galimybė laisvai pasiekti visą tekstą, darbas publikuotas per pastaruosius 10 metų, tyrimo objektas – suaugusiųjų amžiaus grupė, darbe nagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai. *Rezultatai.* Į literatūros apžvalgą įtraukta 50 straipsnių, kuriuose aprašoma skrandžio vėžio prevencija. Atliekant paiešką, taikytas reikšminių žodžių junginys *gastric cancer AND prevention*. *Išvados.* Skrandžio vėžys dažnai diagnozuojamas esant vėlyvosioms stadijoms, kai gydymo galimybės ribotos. Lietuvoje skrandžio vėžio paplitimo ir mirštamumo rodikliai išlieka vieni aukščiausių Europoje. Ligos paplitimą šalyje lemia tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai, įskaitant nesubalansuotą mitybą, rūkymą, *Helicobacter pylori* infekcijas ir žemą gyventojų informuotumo apie rizikos faktorius, susijusius su liga, lygį. Siekiant nustatyti itin didelės rizikos grupę, rekomenduojama stratifikacija, remiantis specifiniu rizikos veiksnių rinkiniu. Dažniausiai aptariami serologiniai žymenys: pepsinogenas, *Helicobacter pylori* antikūnai, gastrinas, grelinas, šlapimo žymenys ir nauji molekuliniai biologiniai žymekliai. Svarbiausi išlieka invaziniai tyrimo metodai, tokie kaip endoskopija ir endoskopija, taikant biopsiją ir histologinį tyrimą. Įdiegta skrandžio vėžio prevencinė programa leistų anksti nustatyti aukštos rizikos grupes, aktyviai stebėti pacientus, laiku diagnozuoti ligą ir sumažinti sveikatos apsaugos sistemos kaštus. Rekomenduojama apsarstyti skrandžio vėžio patikros programos įtraukimą į Lietuvos nacionalinių prevencinių programų sąrašą, skatinti visuomenės sveikatos įstaigų veiklą ir stiprinti pirminės sveikatos priežiūros specialistų kompetencijas.

Reikšminiai žodžiai: skrandžio vėžys, skrandžio vėžio prevencija, patikros programos.

Gastric Cancer Screening Program: A Literature Overview

Abstract. *Objective.* To analyze the causes and consequences of global gastric cancer prevalence and justify the need for a preventive program in Lithuania. *Methods.* Data for the study was gathered from the PubMed database, articles and scientific papers from Vilnius University (VU) electronic database, and printed literature on gastric cancer. The selection included publications meeting the inclusion criteria: full-text accessibility, publication date within the last 10 years, adult population as the study subject, and examination of gastric cancer prevention methods. *Results.* The literature review included 50 articles addressing gastric cancer prevention. The search utilized the keyword combination: “gastric cancer AND prevention”. The findings indicate that gastric cancer is often diagnosed at advanced stages, limiting treatment options. Lithuania remains among the European countries with the highest incidence and mortality rates of gastric

Received: 2025-01-02. Accepted: 2025-01-24.

Copyright © 2025 Kamilė Vilkelytė, Audrius Dulskas. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

cancer. Factors influencing prevalence include genetic and environmental factors such as an unbalanced diet, smoking, *Helicobacter pylori* infections, and low public awareness of risk factors associated with the disease. Stratification based on specific risk factors is recommended for identifying high-risk groups. Commonly discussed serological markers include pepsinogen, *Helicobacter pylori* antibodies, gastrin, ghrelin, urinary markers, and new molecular biological markers. The most significant methods remain invasive techniques such as endoscopy and endoscopy with biopsy and histological examination. *Conclusions.* Implementing a gastric cancer prevention program would enable early identification of high-risk groups, active patient monitoring, timely disease diagnosis, and reduced healthcare system costs. It is recommended to consider including a gastric cancer screening program in the list of Lithuania's national preventive programs, promoting public health initiatives, and enhancing the competencies of primary healthcare specialists to ensure early diagnosis and effective patient monitoring.

Keywords: gastric cancer, stomach cancer prevention, screening programs.

Ivadas

Darbo tikslas – išanalizuoti skrandžio vėžio paplitimo pasaulyje priežastis ir pasekmes bei pagrįsti prevencinės programos Lietuvoje būtinybę, siekiant sumažinti ligos dažnumą, gerinti ankstyvąją diagnostiką ir užtikrinti efektyvesnę gydymą.

Darbo metodika. Darbui rašyti buvo naudojami duomenys iš *PubMed* duomenų bazės, taip pat Vilniaus universiteto (VU) elektroninės duomenų bazės moksliniai straipsniai ir kiti mokslo darbai, spausdintos mokslinės literatūros šaltiniai, kuriuose nagrinėta skrandžio vėžio tematika. Mokslinės literatūros atranka vykdyta atsižvelgiant į publikacijų aktualumą, patikimumą ir mokslinę reikšmę. Paieškos kriterijai apėmė tokius reikšminius žodžius kaip *gastric cancer, stomach cancer prevention, screening programs*. Analizuoti darbai, publikuoti 2009–2023 m. Pirmenybė buvo teikiama recenzuotiems straipsniams ir naujausiems tyrimams. Atrinktos publikacijos, atitikusios įtraukimo į tiriamąją imtį kriterijus: galimybė laisvai pasiekti visą tekstą, darbas publikuotas per pastaruosius 10 metų, tyrimų objektas – suaugusiųjų amžiaus grupė, darbe nagrinėjami skrandžio vėžio prevencijos metodai.

Paplitimas pasaulyje ir Lietuvoje

„World Cancer Research Fund“ duomenimis, 2022 m. skrandžio vėžys buvo penktas pagal dažnumą vėžinis susirgimas pasaulyje (ketvirta pozicija tarp vyrų ir septinta pozicija tarp moterų vėžinių susirgimų). Iš viso 2022 m. pasaulyje registruoti 968 784 skrandžio vėžio atvejai (9,2 atvejų 100 000 gyventojų per metus). Kasmet nuo šios ligos miršta daugiau negu 768 tūkst. žmonių [1]. Nacionalinio vėžio instituto 2022 m. duomenimis, Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 800 naujų skrandžio vėžio atvejų, palyginti su moterimis, šia liga dažniau serga vyrai. Didžiausias sergamumas pasireiškia 60–75 m. asmenų grupėje, tačiau pastebima, kad liga vis dažniau nustatoma ir jaunesnio amžiaus pacientams [2].

Pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas vėžiu ir mirštamumas nuo šios ligos mažėja, tačiau skrandžio vėžys išlieka viena iš pagrindinių sveikatos problemų visame pasaulyje [3]. Daugiau negu 85 proc. skrandžio vėžio atvejų registruojami šalyse, kuriose žmogaus vystymosi indeksas yra aukštas arba labai aukštas (atitinkamai 590 000 ir 360 000 atvejų) [4]. Daugiausia skrandžio vėžio atvejų (beveik 820 000 naujų atvejų ir 580 000 mirčių) užregistruota Azijoje (daugiausia Kinijoje) [4, 5]. Apskaičiuotas penkerių metų išgyvenamumas yra mažesnis negu 20 proc. [6]. Visame pasaulyje sergamumas skrandžio vėžiu ir mirštamumas koreliuoja su didėjančiu amžiumi ir gana reti tarp abiejų lyčių asmenų, jaunesnių negu 45 m. [5]. Jaunesnių negu 40 m. asmenų sergamumas skrandžio vėžiu padidėjęs keliuose šalyse: Švedijoje, Ekvadore, Jungtinėje Karalystėje [3]. Vyrams skrandžio vėžys nustatomas du kartus dažniau negu moterims [4]. 2020 m. skrandžio vėžys buvo dažniausiai diagnozuota vyrų vėžio forma septyniose šalyse (visos šalys Azijos žemyne: Iranas, Afganistanas, Turkmėnija, Uzbekija, Tadžikija, Kirgizija, Butanas) ir pagrindinė mirties nuo vėžio priežastis dešimtyje šalių (Azijoje – Iranas, Afganistanas, Tadžikija, Kirgizija, Butanas; Afrikoje – Malis, Žaliasis Kyšulus; Pietų

Amerikoje – Kolumbija, Peru; Centrinėje Amerikoje – Kosta Rika) [4, 5]. Nė vienoje iš minėtų valstybių skrandžio vėžys nebuvo dažniausiai diagnozuota moterų vėžio forma, tačiau trijose šalyse (Tadžikijoje, Butane ir Peru) skrandžio vėžys buvo moterų mirties nuo vėžio pagrindinė priežastis [4, 5]. Minėtina, kad sergamumo skrandžio vėžiu ir mirštamumo nuo šios ligos rodikliai Šiaurės Amerikoje ir Šiaurės Europoje 2020 m. iš esmės buvo žemi ir prilygo rodikliams, registruotiems daugumoje Afrikos regionų [4, 5]. Svarbu paminėti ir tai, kad Rytų Europos šalyse, palyginti su kitomis Europos Sąjungos šalimis, vyrauja didžiausias mirštamumas nuo šios ligos: vyrų – 150 atvejų 100 000 gyventojų, moterų – 100 atvejų 100 000 gyventojų [7].

Ligos sudėtingumas

Vėlyvųjų stadijų skrandžio vėžys yra viena sudėtingiausių ir sunkiausiai gydomų onkologinių ligų. Ligos prognozė labai priklauso nuo vėžio išplitimo laipsnio. III stadijos navikas gali būti prasiskverbęs per skrandžio sienelės ir pažeidęs netoliese esančius limfmazgius ar organus. IV stadijos liga visada būna metastazavusi į tolimesnius organus, tokius kaip kepenys ar plaučiai, arba apėmusi didesnę kiekį limfmazgių [8]. Maždaug 35 iš 100 žmonių (apie 35 proc.), sergančių II stadijos skrandžio vėžiu, diagnozavus ligą išgyvena 5 metus ar ilgiau. Esant III stadijai, šis rodiklis siekia 25 proc., o pacientų, kuriems diagnozuojama IV stadija, išgyvenamumo trukmė dažnai nesiekia 5 metų [9]. Pacientams, kuriems nustatoma vėlyvoji ligos stadija, dažniausiai taikoma paliatyvioji terapija, siekiant pailginti gyvenimą ir pagerinti jo kokybę. Visiškai išgyti jau neįmanoma.

Ikivėžinės būklės ir pažeidimai

Topografiškai skrandžio vėžys skirstomas į du anatominius pogrupius: kardialinį (angl. *cardia*) skrandžio vėžį (kylantį iš viršutinės skrandžio dalies) ir skrandžio kūno (angl. *non-cardia*) vėžį (kylantį iš vidurinės ir apatinės skrandžio dalių), kurie skiriasi epidemiologiniais modeliais ir etiologija [4]. Dauguma visų skrandžio vėžio atvejų (apie 90 proc.) yra adenokarcinomos, kiti tipai (įskaitant limfomą, sarkomą, neuroendokrininius navikus) ganėtinai reti [10]. Remiantis Laureno klasifikacija, skirtingi du pagrindiniai skrandžio vėžio adenokarcinomų histologiniai tipai: difuzinis ir žarninis, kurie skiriasi epidemiologiniais ypatumais, tokiais kaip amžius diagnozuojant ligą, lyčių santykis ir kt. [11].

Uždegimo, atrofijos, metaplazijos, displazijos ir karcinomos seka, žinoma kaip Correa kaskada, sukelia žarnyno tipo skrandžio adenokarcinomą. Lėtinis atrofines gastritas ir žarninė metaplazija laikomi ikivėžinėmis ligomis, nes jie gali būti displazijos ir adenokarcinomos vystymosi pagrindas. Skrandžio vėžio išsivystymo rizikai įvertinti ir atrofijai bei žarninei metaplazijai nustatyti rekomenduojama naudoti „Operative Link on Gastritis Assessment“ (OLGA) ir „Operative Link on Gastritis Assessment based on Intestinal Metaplasia“ (OLGIM) stadijavimo sistemas. Nustatyta, kad, palyginti su sunkiomis ir lengvomis OLGA stadijomis, sunkių ir lengvų OLGIM stadijų tikimybė progresuoti į skrandžio vėžį yra didesnė [12]. Skrandžio displazija yra priešpaskutinė skrandžio kancerogenezės sekos stadija, tai tiesioginis neoplastinis ikivėžinis pažeidimas, todėl, atlikdami endoskopiją, gydytojai turėtų atkreipti dėmesį į galimus ikivėžinių būklių ir kitus matomus pakitimus, kad užtikrintų tinkamą priežiūrą ir gydymą.

1. Atrofinis gastritas (AG). AG yra asimptominė, ikinavikinė būklė, apibūdinama lėtu atitinkamų skrandžio liaukų struktūrų kitimu į jungiamąjį audinį (nemetaplastinė atrofija). AG paplitimas Vakarų šalyse siekia iki 15 proc. [13]. Dažniausios AG etiologijos yra lėtinė *H. pylori* infekcija ir autoimunitetas. Skirtingi tipiniai endoskopiniai atrofinio gastrito požymiai, daugiausia pastebimi dėl skrandžio gleivinės suplonėjimo: blyški skrandžio gleivinė, padidėjęs kraujagyslių struktūrų matomumas (labiau pastebima prievartyje), skrandžio raukšlių praradimas (matoma skrandžio kūne). Esant endoskopinių AG gastrito požymių, rekomendacijose nurodoma biopsija histopatologiniam patvirtinimui ir rizikos stratifikacijai atlikti. OLGA protokole siūloma

atlikti mažiausiai tris biopsijas iš priedauro ir dvi skrandžio kuno biopsijas. Asmenims, sergantiems progresavusiu atrofiniu gastritu, stebint ligą endoskopija turi būti atliekama kas trejus metus. Apskaičiuota, kad AG progresavimo į skrandžio vėžį rizika svyruoja 0,1–0,3 proc. per metus [14]. Pacientams, sergantiems lėtiniu autoimuniniu AG, taip pat kyla didesnė I tipo neuroendokrininių navikų rizika.

2. Žarninė metaplazija (angl. *intestinal metaplasia*; IM) apibrėžiama kaip žarnyno epitelio atsiradimas skrandžio ertmėje. Skirtina visiška ir dalinė žarninė metaplazija. Kai žala ir lėtinis uždegimas tęsiasi ilgą laiką, pavyzdžiui pasireiškiant *H. pylori* infekcijai arba gastritui, gali progresuoti ikinavikinių arba displazinių ląstelių proliferacija, galiausiai pasireiškianti skrandžio vėžiu. *H. pylori* ir gastritas suaktyvina epitelio pažeidimo ir citokinų išsiskyrimo signalus. Šie procesai sukelia uždegiminį procesą skrandyje, todėl galiausiai suardomos parietalinės skrandžio ląstelės. Taigi pacientams, kuriems pasireiškia žarninė metaplazija, yra didesnė skrandžio vėžio rizika, ypač jei pakitimai vyrauja skrandžio kuno srityje ir yra dalinės žarninės metaplazijos požymių [12].

Simptomai

Skrandžio vėžys dažnai nustatomas esant pažengusioms ligos stadijoms. Vyrauja asimptominės ligos formos. Esant preklinikiniam vėžiui, gali atsirasti simptomų, kurie ankstyvosiose stadijose yra nespecifiški: difuzinis pilvo skausmas, astenija, anoreksija, kuno 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 [15]. Svorio kritimas ir nuolatinis pilvo skausmas – dažniausi simptomai šiam susirgimui diagnozuoti [16]. Slaptas kraujavimas iš virškinimo trakto, esant geležies stokos anemijai ar jai nesant, taip pat dažnas simptomas. Akivaizdus kraujavimas melenos pavidalu pastebimas mažiau negu 20 proc. atvejų [16].

Rizikos veiksniai

Skrandžio vėžys yra daugiafaktorinė liga, kurios etiologiją lemia ir aplinkos, ir genetiniai veiksniai. Kai kurie iš šių rizikos veiksnių, tokie kaip amžius ir lytis, nėra keistini, tačiau kiti, pavyzdžiui, rūkymas ir *H. pylori* infekcija, gali būti koreguojami. Dažni kardialinio (angl. *cardia*) skrandžio vėžio ir skrandžio kuno (angl. *non-cardia*) vėžio rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, vyriškoji lytis, tabako rūkymas, radiacija ir šeimos istorija. Aspirino ir statinų vartojimas gali apsaugoti nuo abiejų šių vėžio formų. Veiksniai, susiję su kardialiniu skrandžio vėžiu, yra nutukimas ir gastroezofaginio reflukso liga (GERL). Išskirtiniai rizikos veiksniai sirgti skrandžio kuno vėžiu yra *H. pylori* infekcija (Vakarų šalyse), žema socialinė ir ekonominė padėtis, mitybos veiksniai (vartojama mažai vaisių ir daržovių, daug sūrinių ir rūkytų produktų) [17].

1. Amžius. Sergamumo skrandžio vėžiu dažnis laipsniškai didėja su amžiumi, ypač nuo 40 metų. 2015–2019 m. atliktas tyrimas [18] atskleidė, kad 1,8 proc. skrandžio vėžio atvejų pasireiškė jaunesniems negu 34 m. asmenims, 38,6 proc. – suaugusiesiems (35–64 m.), 59,6 proc. – vyresniems negu 65 m. asmenims.

2. Lytis. Vyrų rizika susirgti skrandžio vėžiu, palyginti su moterimis, yra vos ne du kartus didesnė [4]. Šio reiškinio galimos priežastys: aplinkos ir darbo poveikis, fiziologiniai vyrų ir moterų skirtumai. Siekiant paaiškinti minėtą vyrų ir moterų sergamumo skrandžio vėžiu dažnio skirtumą, atlikta tyrimų [19], kuriais vertintos sociodemografinės charakteristikos, aplinkos veiksniai, lytinių hormonų vaidmuo, hormoninės intervencijos ir rūkymo įpročiai, tačiau tyrimai neatskleidė dažnesnio vyrų sergamumo priežasčių. Galima manyti, kad didesnį vyrų sergamumą skrandžio vėžiu lemia šios lyties asmenims būdingesnis *H. pylori* infekcijos paplitimas [20].

3. Paveldimumas. Šeimos vėžio anamnezė asocijuojama su 2,44 kartų didesne ligos rizika [21]. Paveldimas difuzinis skrandžio vėžys (angl. *Hereditary diffuse gastric cancer*, HDGC) yra autosominio dominantinio gene-

tinio polinkio sindromas, kuriam būdingas anksti pasireiškiantis difuzinis skrandžio vėžys, nustatytas CDH1 geno mutacijos nešiotojams [22]. Žmogaus CDH1 yra 16q22 chromosomoje ir koduoja E-kadheriną – ši ląstelių adhezijos molekulė svarbi nustatant ląstelių poliškumą ir palaikant normalią audinių morfologiją bei ląstelių diferenciaciją. Sumažėjęs E-kadherino ekspresijos reguliavimas dažnai koreliuoja su stipriu invaziniu potencialu ir prasta žmogaus karcinomų prognoze. Paveldimu nepolipoziniu storosios žarnos vėžiu sergančioms pacientams, kuriems ligą sukėlė pakitimai taisymo genuose MSH2 ar MLH1, taip pat yra padidėjusi skrandžio vėžio rizika [23].

4. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Tai spiralės formos gramneigiama mikroaerofilinė bakterija, kuri, kaip manoma, perduodama tarp žmonių seilėmis arba fekaliniu oraliniu būdu. *H. pylori* yra vienas iš pagrindinių skrandžio vėžio rizikos veiksnių, dėl kurio kyla 89 proc. skrandžio kūno vėžio ir 18 proc. kardialinio skrandžio vėžio atvejų [24]. Mechanizmas, kaip *H. pylori* padidina šią riziką, nėra visiškai aiškus, tačiau svarstyti du galimi būdai: tiesioginis skrandžio gleivinės moduliavimas per virulentiškumo veiksnius, tokius kaip CagA ir VacA, ir netiesioginis *H. pylori* poveikis skrandžio epitelio ląstelėms. Žinoma, kad *H. pylori* infekcija sukelia lėtinį aktyvų uždegimą, galintį trukti dešimtmečius. Šis lėtinis aktyvus gastritas gali paskatinti skrandžio kancerogenizacijos procesą, kuris aprašomas pasitelkiant *Correa* modelį, rodantį, kad lėtinis skrandžio uždegimas gali lemti gleivinės atrofijos, metaplazijos, displazijos ir, galiausiai, karcinomos pakopų seką.

5. Rūkymas. Cigarečių rūkymas yra daugelio vėžio tipų rizikos veiksnys. Skrandžio vėžys nėra išimtis. Cigarečių dūmuose yra įvairių kancerogeninių komponentų, taigi rūkymo poveikio skrandžio onkologiniams procesams susidaryti mechanizmas iki šiol yra aktyvių tyrimų sritis. Rūkymas yra rizikos veiksnys, galintis sukelti lėtinį virškinimo trakto uždegimą, keisti gleivinės ląstelių proliferaciją, lemti imuninės funkcijos sutrikimo indukciją ir padidėjusią bakterinės ar virusinės infekcijos riziką, kuri gali dar labiau prisidėti prie kancerogenizacijos vystymosi. Rūkantiems asmenims skrandžio vėžio rizika yra 1,5–1,8 karto didesnė, palyginti su nerūkančiais [25].

6. Alkoholio vartojimas. Gausus alkoholio vartojimas, palyginti su nedideliu arba vidutiniu vartojimu, tikimybę susirgti skrandžio vėžiu didina iki 65 proc. (ypač didina skrandžio kūno vėžio riziką) [26]. Padidėjusios rizikos mechanizmas nėra žinomas, tačiau tikėtina, kad jį sudaro daug skirtingų veiksnių. Vienas iš mechanizmų gali būti tam tikruose alkoholiniuose gėrimuose, pavyzdžiui, aluje, esantis kancerogenas N-nitrozodimetilaminas (NDMA). Be to, vartojant alkoholį, susidaro acetaldehidai – kitas žinomas kancerogenas [26]. Etanolis taip pat gali tiesiogiai pažeisti skrandžio gleivinę, leisdamas į ją prasiskverbti kitoms kancerogeninėms medžiagoms. Gausus alkoholio vartojimas gali lemti lėtinį skrandžio uždegimą.

7. Netinkama mityba. Svarbūs, daug ką moduluojantys skrandžio vėžio rizikos veiksniai yra maisto vartojimo įpročiai. Pasaulio vėžio tyrimų fondo ir Amerikos vėžio tyrimų instituto (WCRF/AICR) bei Pasaulio sveikatos organizacijos ir Maisto ir žemės ūkio organizacijos (PSO/FAO) ekspertų grupės manymu, tikėtina skrandžio vėžio priežastis yra druskingo maisto vartojimas [27]. Šio atvejo kontrolės ir perspektyvieji kohortiniai tyrimai patvirtino, kad, vartojant daugiau druskos, didėja skrandžio vėžio rizika. Vėliau atliktų perspektyviųjų tyrimų metaanalizė pagrindė 40–70 proc. padidėjusią vėžio riziką tiems asmenims, kurie vartoja vidutinį ir didesnę druskos kiekį, palyginti su mažai druskos vartojančiais asmenimis [17, 28]. Tyrimo metu nustatyta ir tai, kad su padidėjusia vėžio rizika statistiškai reikšmingai susiję daug druskos turintys maisto produktai, tokie kaip marinuoti maisto produktai, sūdyta žuvis ir perdirbta mėsa. 2020 m. atliktoje metaanalizėje [29] teigiama, kad skrandžio vėžio rizika didėja vartojant daug raudonosios mėsos (150 g per dieną).

8. Kūno masės padidėjimas. 2020 m. atlikus tyrimą [30] nustatyta U formos priklausomybė tarp kūno masės indekso (KMI) ir skrandžio vėžio susirgimo rizikos – tiriamieji, kurių masė per maža ($KMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$), arba nutukę asmenys ($KMI > 27,5 \text{ kg/m}^2$) įvardyti kaip turintys didesnę riziką susirgti skrandžio vėžiu, palyginti su asmenimis, kurių KMI buvo normalus ($22,6\text{--}25,0 \text{ kg/m}^2$).

9. Geografinė padėtis. Skrandžio vėžio dažnis pasaulyje labai skiriasi. Tarp šalių, kuriose sergamumas minėta liga yra didžiausias ir mažiausias, yra beveik 40-ies kartų skirtumas. Didžiausias sergamumo rodiklis yra Rytų Azijos ir Rytų Europos šalyse, mažesnis – Šiaurės Amerikoje, Šiaurės Europoje ir Afrikoje [4, 5]. Tikėtina, kad geografinių skirtumų priežastis yra daugialypė, ją gali lemti aplinkos, genetiniai ir įvairūs infekciniai veiksniai. Svarbūs skrandžio vėžio vystymosi rizikos veiksniai, turintys įtakos kancerogenezei ir lemiantys visame pasaulyje matomus skirtumus, yra dietos įpročiai, *H. pylori* genotipų skirtumai, alkoholio ir rūkymo įpročių paplitimas populiacijose.

10. A kraujo grupė. A kraujo grupės ir skrandžio vėžio ryšys pirmą kartą aprašytas 1953 m. Nuo to laiko daugelyje tyrimų, įskaitant keletą naujausių metaanalizių, patvirtinta išvada, kad A kraujo grupę turintiems asmenims, palyginti su kitų kraujo grupių atstovais, būdinga didesnė santykinė skrandžio vėžio rizika [31].

11. Li-Fraumeni sindromas (LFS). Tai autosominis dominantinis sindromas, susijęs su p53 mutacijomis. Dažniausiai šis sindromas siejamas su minkštųjų audinių ir kaulų sarkomomis, antinksčių žievės karcinomomis, krūties vėžiu, leukemija ir smegenų augliais, tačiau LFS paveiktiems pacientams visą gyvenimą išlieka 2–5 proc. rizika susirgti skrandžio vėžiu [32].

12. Žema socioekonominė padėtis. 2020 m. atlikus tyrimą [33] nustatyta, kad asmens išsilavinimo lygis ir gyventojų pajamos, tenkančios vienam namų ūkiui, yra atvirkščiai proporcingos skrandžio vėžio išsivystymo rizikai, t. y. kuo išsilavinimas ir pajamos mažesni, tuo rizika didesnė.

13. Mikrobiota. Tobulėjant molekulinės biologijos tyrimams, pradėta nagrinėti sąsaja tarp skrandžio vėžio patogenezės ir skrandžio mikrobiotos. 2018 m. atlikto tyrimo metu [34] nustatyta, kad, esant skrandžio vėžiui, skrandžio mikrobiotoje sumažėja mikrobų įvairovė ir *H. pylori* gausa, bet padaugėja kitų mikrobų genčių, panašių į žarnyno mikrobiotos atstovus. Naudojant 16S rRNR genų sekos nustatymo technologiją, nagrinėtos žarnyno mikrobiotos ypatybės skrandžio vėžiu sergančių pacientų ir sveikų asmenų išmatų mėginiuose. Gauta išvada, kad santykinis *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Subdoligranulum*, *Enterococcus*, *Streptococcus* ir *Bacteroides* kiekis glaudžiai susijęs su skrandžio vėžio rizika ir šios ligos išsivystymu.

14. Rasė ir etninių grupių skirtumai. Pastebėta rasinių ir etninių sergamumo skrandžio vėžiu ir mirštamumo nuo šios ligos skirtumų, kurie dažniau pasireiškia vyriškosios lyties atstovams. JAV vėžio statistikos duomenimis [35], juodaodžių sergamumas yra 1,7 karto, o mirštamumas 2,0 kartus didesnis negu baltaodžių.

Apsaugos veiksniai

Dvi pagrindinės pirminės skrandžio karcinomos prevencijos veiklos populiacijoje turėtų apimti geresnį mitybos įprotį ir *H. pylori* infekcijos, įvardijamos kaip pagrindinės skrandžio vėžio priežasties, pasireiškimo mažinimą. Antrinė prevencijos strategija – ankstyvas ligos nustatymas, naudojant turimus išteklius, daugiausia endoskopinį metodą, dažnai vadinamą augsiniu ankstyvosios diagnostikos standartu.

1. Citrusiniai vaisiai ir polifenolis. Su sumažėjusia daugelio navikų ir skrandžio vėžio rizika sietinos daržovės ir vaisiai. Įrodyta [36], kad citrusinių vaisių apsauga susijusi su bioaktyviaisiais junginiais (pavyzdžiui, su vitaminu C), fermentiniais reaktyviųjų deguonies rūšių naikintojais ir nitrozamino inhibitoriais. Manoma, kad skrandžio rizika atvirkščiai proporcinga citrusinių vaisių vartojimui. Ypač tai būdinga žmonėms, kurių socialinė ir ekonominė padėtis yra žema, nes dieta, kurioje gausu citrusinių vaisių, gali neutralizuoti neigiamą gyvenimo būdo poveikį, susijusį su žemomis socialinėmis klasėmis. Galima citrusinių vaisių apsauga sietina su flavonoidais. Įrodyta jų įtaka *in vitro* – flavonoidai slopina skrandžio vėžinių ląstelių dauginimąsi, migraciją ir invaziją, priklausomai nuo dozės ir laiko [37]. Polifenolių yra įvairiose daržovėse, vaisiuose, grūduose, džiovintose ankštinėse daržovėse ir prieskoniuose. Atlikus didelę bendrąją analizę [37], nustatytas atvirkštinis ryšys tarp didelio bendrojo ir specifinio polifenolių vartojimo ir skrandžio vėžio rizikos. Nepaisant daugybės kintamųjų, manoma, kad polifenoliai turi antioksidacinį ir priešūždegiminį poveikį *in vitro*. Kai kurie iš poli-

fenolių, pasižymėdami antimikrobinėmis savybėmis, gali net slopinti *H. pylori* augimą. Galiausiai, polifenoliai gali sukelti vėžio ląstelių apoptozę.

2. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), aspirinas, statinas ir metforminas. NVNU ir aspirinas – dažniausiai vartojami vaistai dėl analgetinių, antipiretinių ir antitrombozinių savybių, kurias lemia ciklooksigenazės (COX) slopinimas. COX-2 izofermento aktyvumas dažnai padidėja dėl karcinogenezės, susijusios su uždegimu. Tyrimai, apimantys 19 *in vivo* studijų su gyvūnais ir įvairias epidemiologines analizes, atskleidė, kad NVNU gali blokuoti COX-2, kuris ekspresuoja padidėjusią skrandžio kancerogenezės išraišką. Kitais tyrimais nustatyta, kad NVNU gali sumažinti skrandžio vėžio išsivystymo riziką dėl vaistų sąveikos su beta kateninu, WNT signalizacija, naviko nekrozės faktoriumi, poliamino metabolizmu ir DNR neatitikimo taisymo sistema. NVNU veikia prieš vėžį blokuodami COX-2, įtraukdami angiogenezės inhibiciją ir apoptozės mediatorių padidinimą (pavyzdžiui, kaspazės-3 aktyvacija) [38]. Kasdienis šių vaistų vartojimas siejamas su sumažėjusia tam tikrų vėžio rūšių, įskaitant skrandžio vėžį, rizika, o tai rodo šių medikamentų potencialą cheminei prevencijai ypač didelės rizikos grupėse. Reguliarus mažų dozių aspirino vartojimas susijęs su sumažėjusia skrandžio kūno dalies vėžio rizika Kaukazo populiacijoje. Ilgalakis celekoksibo (COX-2 selektyvus NVNU) vartojimas gali sulėtinti ar net panaikinti žarninės metaplazijos vystymąsi po *H. pylori* eradikacijos.

Skrandžio rūgšties padidėjimo sukeltoms būklėms, tokioms kaip peptinės opos ir gastroezofaginio reflukso liga, gydyti ir šių ligų prevencijai dažnai naudojami protonų pompos inhibitoriai (PPI). Ankstesni *in vitro* tyrimai atskleidė galimą priešuždegiminį PPI poveikį, tačiau mechanizmai, kai šie vaistai pasižymi priešuždegiminėmis ir galimai priešnavikinėmis savybėmis, dar nėra iki galo aiškūs. 2021 m. atliktas tyrimas [39], kurio metu analizuota aspirino, metformino ir statino įtaka skrandžio vėžio rizikai atsirasti. Nustatyta, kad statino ir aspirino vartojimas susijęs su statistiškai reikšmingai sumažėjusia skrandžio vėžio vystymosi rizika. Metformino įtaka šiai rizikai mažinti nenustatyta.

3. Mitybos įpročių korekcija. Prevencija taikant dietos įpročių pokyčius galima valgant daugiau šviežių vaisių ir daržovių bei ribojant druskos ir konservuotų maisto produktų vartojimą. Gyvenimo būdo keitimas, įskaitant didesnę fizinę aktyvumą ir rūkymo apribojimą, taip pat gali mažinti riziką sirgti skrandžio vėžiu. Vaisiai ir daržovės turtingi folio rūgšties, karotinoidų, vitamino C ir fitochemikalų, kurie gali apsaugoti kancerogenezės procese [36]. „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) [40] atlikto kohortinio tyrimo metu analizuoti 330 skrandžio vėžiu sergančių pacientų – tiek vyrų, tiek moterų – duomenys. Įrodytas prevencinis daržovių vartojimo vaidmuo, labiausiai paveikęs žarninio tipo skrandžio vėžį.

4. *H. pylori* eradikacija. 2018 m. atliktas tyrimas [41], patvirtinęs, kad žarninės metaplazijos regresijos galima pasiekti eradikuojant *H. pylori*. Tyrimas taip pat atskleidė, kad IM progresavimui daug įtakos turi vyresnis negu 65 m. amžius ir cukrinis diabetas. Taigi galima teigti, kad esminiu skrandžio vėžio kontrolės strategijų elementu išlieka prevencija, ypač šalyse, kuriose trūksta tinkamų neinvazinių atrankos metodų. 2021 m. atliktoje apžvalgoje [42] aptartos cheminių prevencinių medžiagų taikymo galimybės ir jų veikimo mechanizmų tyrimų rezultatai. Pietų Korėjoje vykusiame dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavo 1 838 asmenų, sergančių skrandžio vėžiu, pirmos eilės giminaičiai, kuriems randomizuotai paskirtas *H. pylori* gydymas arba placebo. Rezultatai parodė, kad vidutiniškai per 9,2 metų stebėjimo laikotarpį *H. pylori* eradikacijos terapija sumažino skrandžio vėžio riziką 55 proc. [42]. Po sėkmingos eradikacijos skrandžio vėžio atvejų nustatyta daug mažiau negu asmenų, kuriems infekcija išliko, grupėje. Globaliai yra reliatyvus susitarimas rekomenduoti testo ir gydymo strategiją asmenims, turintiems skrandžio vėžio šeimos anamnezę. Vis dėlto Vakarų šalyse šios rekomendacijos skiriasi (pavyzdžiui, JAV trūksta aukštos kokybės duomenų, pagrindžiančių minėtą praktiką). Atsitiktinių imčių tyrimai atskleidė, kad *H. pylori* gydymas gali sumažinti skrandžio vėžio riziką, tačiau vis dar išlieka statistiškai reikšmingų duomenų interpretavimo apribojimų.

„Japanese Society of Helicobacter Research“ pademonstravo visapusės *H. pylori* infekcijos priežiūros programą ir skrandžio vėžio patikrą. Pabrėžiama, kad net ir atlikus likvidavimo terapiją pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo skrandžio vėžio pasireiškimo. Japonijoje *H. pylori* infekcijos tyrimas bei gydymas taikomas ir jaunesnėms kartoms. Manoma, kad tai geriausias būdas sumažinti mirčių nuo skrandžio vėžio skaičių. Vis dėlto tinkama minėtų asmenų priežiūra nėra galutinai nustatyta. Esant mažai skrandžio vėžio išsivystymo rizikai, kasmetinis endoskopinis tyrimas gali būti netinkamas. Neseniai ištirtas molekulinis žymuo, susijęs su DNR metiliniu, taigi tikimasi, kad šis žymuo bus galimas rizikos stratifikacijos žymeklis, taikytinas jau artimiausioje ateityje [43].

Nepaisant minėtų veiksnių, viena svarbiausių skrandžio vėžio prevencinių priemonių išlieka ankstyvas šios ligos nustatymas.

Ankstyvosios diagnostikos svarba

Ankstyvoji skrandžio vėžio diagnostika itin svarbi, nes ankstyvosiose stadijose liga dažniausiai yra besimptomė arba pasireiškia tik nespecifiniais simptomais, todėl dažnai diagnozuojama pavėluotai. Laiku nustačius ligą galima taikyti mažiau invazinius gydymo metodus, gerėja pacientų išgyvenamumo rodikliai. Ankstyvoji diagnostika taip pat leidžia išvengti metastazių ir pagerina gyvenimo kokybę, todėl yra esminis žingsnis mirštamumui nuo skrandžio vėžio mažinti. Vertinant pažengusio skrandžio vėžio prognozę, matyti, kad išgyvenamumo rodikliai blogi – 5 metų išgyvenamumas siekia vos 20 proc. Jei skrandžio vėžys nustatomas esant ankstyvajai ligos stadijai, išgyvenamumo rodikliai gerėja net iki 90 proc. [6]. Skrandžio vėžio prevencijos programa leidžia sumažinti sergamumą šia liga ir mirštamumą nuo šios ligos dažnį [44], pacientai geba greičiau atpažinti ligos rizikos veiksnius ir juos kontroliuoti. Rytų Azijos šalyse, tokiose kaip Japonija ir Pietų Korėja, kuriose skrandžio vėžio smarkiai paplitęs, nacionalinių skrandžio vėžio patikros gairių įgyvendinimas buvo ekonomiškai ir leido sumažinti su skrandžio vėžiu susijusį mirštamumą [45]. Šiandien minėtose šalyse mirštamumas nuo skrandžio vėžio statistiškai reikšmingai sumažėjęs, nes liga dažniau nustatoma jai tik pasireiškus [45]. Tai rodo, kad prevencinės programos gali pagerinti visuomenės sveikatos rodiklius.

Lietuvoje, kaip ir kitose Baltijos šalyse, mirštamumas nuo vėžio užima antrąją vietą [46]. Atsižvelgiant į šį rodiklį, onkologinių ligų prevencija yra vienas iš pagrindinių sveikatos apsaugos keliamų tikslų. Šiuo metu Lietuvoje vykdomos penkios ligų prevencijos programos, kurių išlaidas Valstybinė ligonių kasa kompensuoja iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo. Tai gimdos kaklelio, krūties vėžio, prostatos (priešinės liaukos), storosios žarnos, širdies ir kraujagyslių ligų prevencinės programos [46]. Skrandžio vėžio prevencinė programa Lietuvoje būtų naudinga dėl galimybės diagnozuoti šią ligą esant ankstyvosioms jos stadijoms, kai gydymas veiksmingesnis ir mažiau invazinis. Lietuvos populiacijai būdingi tam tikri skrandžio vėžio rizikos veiksniai, tokie kaip *H. pylori* infekcija, rūkymas, prasta mityba ir genetiniai veiksniai [47]. Remiantis „World Health Organisation“ (WHO) duomenimis, galima teigti, kad prevencinės programos leidžia sumažinti bendrąsias išlaidas, skirtas šia liga sergantiems pacientams gydyti [48]. Ankstyvas vėžio nustatymas ir gydymas yra pigesnis negu gydymas esant vėlyvosioms stadijoms, kurioms dažnai reikia sudėtingos chemoterapijos, biologinės terapijos ar paliatyviosios priežiūros. Taigi prevencinė programa leistų optimizuoti sveikatos priežiūros sistemos išlaidas. Minėtina ir tai, kad, esant ankstyvosioms ligos stadijoms, pacientai patiria mažiau sveikatos komplikacijų, ilgiau gyvena geresnės kokybės gyvenimą. Žinodami savo sveikatos būklę, žmonės gali jaustis ramiau ir užkirsti kelią nerimui, o tai leistų lengvinti gydymo eigą ir mažinti onkologinių susirgimų keliamą psichologinę įtampą. Programa padėtų visuomenės sveikatos specialistams kaupti ir analizuoti duomenis, leidžiančius geriau suprasti ligos paplitimą, priežastis ir progresavimą.

Tyrimo metodai

Ankstyvoji skrandžio vėžio atranka gali būti taikoma didelėms gyventojų masėms (masinė patikra) arba didelės rizikos grupės asmenims (oportunistinė patikra). Nors masinė populiacijos atranka skrandžio vėžiui nustatyti vertinama prieštaringai, kelios šalys, kuriose liga labai paplitusi (pavyzdžiui, Japonija, Venesuela ir Čilė), siekdamos pagerinti pacientų, sergančių skrandžio vėžiu, išgyvenamumą taikant ankstyvąją diagnostiką, įdiegė gyventojų skrandžio vėžio patikros programas. Prevencinės programos įgyvendinamos naudojant skrandžio atrofijos žymenis (skrandžio vėžio pirmtakus), tokius kaip serumo pepsinogenas arba serumo grelinas, taip pat tiriami serumo antikūnai prieš *H. pylori* – pagrindinį skrandžio vėžio rizikos veiksnį. Skrandžio gleivinė tiriama naudojant tokius metodus kaip bario fotofluorografija arba endoskopija [43]. Minėti atrankos metodai pagerino ankstyvą skrandžio vėžio diagnozavimą ir statistiškai reikšmingai padidino bendrąjį išgyvenamumą, todėl tikslinga tai aptarti kiek plačiau.

Rytų Azijos šalyse, pavyzdžiui, Japonijoje ir Pietų Korėjoje, kuriose skrandžio vėžys labai dažnas, nacionalinių skrandžio vėžio patikros gairių įgyvendinimas buvo ekonomiškai ir leido sumažinti su skrandžio vėžiu susijusį mirštamumą [45]. Radiografinė patikra, atliekant viršutinės virškinimo trakto dalies tyrimų serijas su bario košele, Japonijoje pradėta taikyti jau 7 dešimtmetyje, o 1983 m. išplito visoje šalyje. Iš pradžių dėl ribotų endoskopinio tyrimo įrodymų radiografinis patikrinimas buvo vienintelis metodas, rekomenduojamas skrandžio vėžio patikrai atlikti. Fotofluorografinė patikra dažniausiai atliekama taikant netiesioginį rentgeno tyrimą su bario košele. Remiantis japonų populiacijos duomenimis, galima išskirti gerą minėtos patikros diagnostinį efektyvumą (jautrumas – 36,7 proc., specifiskumas – 96,1 proc.) [49]. Vis dėlto nustatyta ir nepageidaujamų šalutinių požymių, tokių kaip susiaurėjimas, stenozė, deformacija, standumo pokyčiai, bario kaupimasis, skrandžio srities nelygumai, skrandžio raukšlės pakitimas ar polipoidinių struktūrų atsiradimas. Pietų Korėja šalies masto skrandžio patikros programą pradėjo 2001 m. Programa taikoma suaugusiems 40–74 m. pacientams, neturintiems simptomų. Atsižvelgiant į pacientų asmeninius pageidavimus ir gretutines ligas, atliekami bario tyrimai arba endoskopija [45]. Atlikus populiacijos tyrimą, kurio metu vertintas perėjimo nuo rentgenografinio prie endoskopinio masinio skrandžio vėžio patikrinimo poveikis, nustatytas statistiškai reikšmingas mirčių, susijusių su skrandžio vėžiu, sumažėjimas (5,0 per metus, palyginti su 2,1 per metus). 2013 m. Japonijoje atlikti tyrimai įrodė, kad mirštamumo sumažėjimas, naudojant endoskopinę patikrą, yra statistiškai reikšmingesnis, palyginti su atvejais, kai atranka netaikoma. Minėtinas grupės japonų mokslininkų tyrimas [50], kurio metu lyginti 410 pacientų, kuriems diagnozuotas skrandžio vėžys, ir 2 292 atitinkamos kontrolinės grupės tiriamųjų duomenys. Rezultatai parodė, kad, įdiegus endoskopinę patikros programą, mirštamumas nuo skrandžio vėžio sumažėjo 30 proc., palyginti su laikotarpiu, kai per 36 mėn. nuo ligos diagnozavimo programa nebuvo taikoma. 2014 m. viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopija pradėta naudoti kaip pagrindinis skrandžio vėžio patikros metodas, ji tapo vadinamuoju auksiniu skrandžio vėžio diagnozavimo standartu. Atnaujintose gairėse endoskopinį patikrinimą rekomenduojama atlikti 50 m. ir vyresniems asmenims kas dvejus metus. Atkreiptinas dėmesys, kad endoskopinė skrandžio vėžio patikra nerekomenduojama vyresniems negu 85 m. suaugusiems, nes nėra pakankamai įrodymų apie tyrimo naudingumą asmenims, sulaukusiems 75 m. [51]. Manoma, kad minėta programos įdiegimo strategija turėtų 63 proc. sumažinti mirštamumą nuo skrandžio vėžio ir suteikti 27,2 pakoreguotus gyvenimo metus (QALY) 1 000 gyv. per gyvenimo laikotarpį [44]. Kaip vienas iš kombinuotos atrankos metodų tam tikru lygiu Japonijoje taip pat naudotas *H. pylori* antikūnų ir pepsinogeno kiekio serume tyrimas, tačiau dėl didelio klaidingai teigiamų rezultatų dažnio šis metodas nelaikytinas pagrindiniu atrankos metodu [6]. Pacientų, sergančių skrandžio vėžiu, serumo naviko žymenys, įskaitant CEA, CA-125, CA-19-9, gali būti padidėję, tačiau dėl mažo jautrumo ir specifiskumo jų diagnostinė vertė taip pat ribota [52]. 2018 m. Japonijos vėžio informacijos tarnybos duomenimis, vyrų ir moterų mirštamumas nuo skrandžio vėžio sumažėjo, taigi Japonijoje visai

populiacijai rekomenduojama atlikti tiek radiografinį, tiek endoskopinį patikrinimą. Tyrimais jau įrodyta, kad ši patikra veiksminga mirštamumui, susijusiam su skrandžio vėžiu, mažinti. Poreikis geriau endoskopiškai identifikuoti ankstyvą skrandžio vėžį paskatino kurti naujas vaizdavimo technologijas, skirtas neoplazijai kuo anksčiau nustatyti (pavyzdžiui, siauros juostos vaizdavimas ir autofluorescencinis vaizdavimo būdas), geresnio ankstyvosios diagnostikos metodo poreikis paskatino pažangių endoskopinės rezekcijos metodų, tokių kaip endoskopinė submukozinė disekacija (ESD), kūrimą. Svarbu paminėti ir tai, kad skrandžio polipų identifikavimas endoskopijos metu, atliekant biopsiją, gali užkirsti kelią karcinogenezei.

Vienas iš labiausiai ištirtų biožymenų, numatančių ikivėžinius skrandžio pažeidimus, – serumo pepsinogenas (sPG). Kraujo serume randamos dvi pepsinogeno (PG) izoformos: pepsinogenas I (PG I) ir pepsinogenas II (PG II). PG I gaminamas skrandžio dugno liaukų pagrindinėse ląstelėse, o PG II sekretuojamas visame skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje. Serumo PG I koncentracija mažėja nykstant skrandžio dugno gleivinei, PG II lygis išlieka gana stabilus, tačiau jo kiekis gali kisti priklausomai nuo viršutinių virškinamojo trakto ligų. Manoma, kad mažas PG I kiekis, žemas PG I/II santykis arba abu šie rodikliai yra tinkami skrandžio kūno atrofino gastrito prognozės rodikliai. Ankstesni tyrimai parodė, kad žemas PG I/II santykis statistiškai reikšmingai susijęs su vėžio rizika, tačiau PG I reikšmė, nepriklausomai nuo santykio su PG II, nėra statistiškai svarbi. 2020 m. atliktas tyrimas, kuriuo patvirtinta, kad mažas PG I/II santykis yra stiprus vėžio rizikos rodiklis. Metaanalize, kurios tiriamąją imtį sudarė 1 520 pacientų, sergančių skrandžio vėžiu, ir 27 723 kontrolinės grupės dalyviai, vertinant PG I kiekį ir PG I/II santykį kaip vėžio žymenis, nustatytas 70 proc. jautrumas, 79 proc. specifiškumas ir 3,3 teigiamas tikimybės koeficientas. Vis dėlto šių rodiklių taikymas ribotas, nes skrandžio vėžys gali būti ne tik žarninio, bet ir difuzinio tipo. PG testas gali nustatyti atrofinį gastritą, koegzistuojantį su vėžiu, tačiau maždaug trečdalis vėžio atvejų yra difuzinio tipo ir šie atvejai būtų praleisti naudojant tik PG tyrimą kaip neendoskopinį biožymenį vėžiui nustatyti [53]. Atrankos tikslais gali būti naudojamas pepsinogeno serume testas, siekiant nustatyti pacientus, turinčius padidėjusią skrandžio vėžio riziką, tačiau tyrimui taip pat trūksta jautrumo ir specifiškumo, kad būtų galima suteikti reikšmingą diagnostinę vertę. PG I/II santykis yra stiprus biožymuo nustatant tiek lėtinį, tiek atrofinį gastritą, tačiau turėtų būti vertinamas apdairiai.

H. pylori serologijos ir serumo pepsinogeno koncentracijos kombinacija taip pat gali padėti statistiškai reikšmingai diagnozuoti skrandžio vėžį ankstyvosiose jo vystymosi stadijose. Pastebėta, kad žemo PG I (arba PG I/II santykio) ir neigiamų *H. pylori* antikūnų kombinacija lemia pačią didžiausią vėžio vystymosi riziką – gali rodyti skrandžio atrofijos, lėmusios *H. pylori* populiacijos skrandyje sumažėjimą, progresavimą [54].

Skrandžio gleivinės išskiriamas hormonas grelinas svarbus energijos balansui palaikyti. Lėtinis uždegimas ir atrofinis gastritas dėl *H. pylori* infekcijos gali sumažinti grelinos gamybą, todėl žemas grelinos kiekis serume gali rodyti didesnę skrandžio vėžio riziką. Šią teoriją patvirtino atvejo kontrolės ir kohortos tyrimas [55], atskleidęs statistiškai reikšmingai padidėjusią kardialinio ir nekardialinio skrandžio vėžio riziką, susijusią su mažesne grelinos koncentracija. Minėtuose tyrimuose grelinos kiekis serume buvo skrandžio vėžio prognozės veiksnys, nepriklausantis nuo PG I ar PG I/II santykio serume.

Gastrinas-17 (G-17) yra peptidinis hormonas, sintetinamas skrandžio prievarties srities G ląstelėse, skatinantis skrandžio ir kasos sulčių, tulžies išsiskyrimą, skrandžio ir žarnyno veiklą. Jo kiekį lemia skrandžio prievarties būklė ir funkcija, taip pat skrandžio parietalinių ląstelių gaminamos rūgšties kiekis. G-17 koncentracijos pokyčių sąsaja su skrandžio vėžiu nėra lengvai paaiškinama. Kai skrandžio atrofija lokalizuota skrandžio kūno srityje, o prievarties dalis yra santykinai nepažeista, sumažėjęs rūgšties sintezės kiekis skrandžio kūne didina gastrino-17 kiekį, tačiau tais atvejais, kai atrofija pastebima ir skrandžio kūno, ir prievarties srityse, G-17 koncentracija gali būti normali arba sumažėjusi. Atrofija, skrandžio vėžio pirmtakas, gali lemti žemesnį, normalų arba didesnį G-17 kiekį. 2019 m. atliktas skerspjūvio tyrimas [56] atskleidė, kad skrandžio

vėžiu sergančių tiriamųjų kraujyje, palyginti su sveikais asmenimis, šio rodiklio kiekis buvo padidėjęs. Tai pagrindžia ankstesnių tyrimų išvadas, kad didesnis serumo G-17 kiekis gali būti susijęs su didesne skrandžio vėžio rizika. Taip pat manoma, kad G-17 turi proliferacinį poveikį skrandžio gleivinei ir gali tiesiogiai skatinti karcinogenės procesus. Vis dėlto G-17 dažnai vertinamas kaip nestabilus rodiklis, todėl jis retai įtraukiamas į atrankos modelius.

Mokslinė bendruomenė neseniai ėmė domėtis naujais molekuliniiais biožymenimis, kurie leidžia geriau suprasti skrandžio vėžio molekulinę patogenezę. Kai auglio ląstelės auga, jos gali išskirti į kraują nukleino rūgštis, tokias kaip DNR ir RNR, todėl cirkuliuojančios naviko DNR (ctDNR), mikroRNR (miRNR), ilgos nekoduojančios RNR (lncRNR) ir žiedinės RNR (cirRNR) yra perspektyvūs neinvaziniai skrandžio vėžio ankstyvosios diagnostikos metodai. Palyginti su anksčiau minėtais baltymų pagrindu pagamintais naviko žymenimis (CEA, CA-19-9 ir kt.), naujieji biožymenys išsiskiria geresniu jautrumu ir specifiskumu. Keletas bandomųjų tyrimų parodė, kad ctDNR gali padėti atskirti pacientus, sergančius skrandžio vėžiu, ir sveikus asmenis, nes šio biožymens jautrumas ir specifiskumas yra daug geresnis, palyginti su įprastiniais biožymenimis. Minėtina, kad pacientams, sergantiems ankstyvosios stadijos (chirurginiu būdu pašalinama) liga, nustatyta mažesnė ctDNR koncentracija serume ir pastebėta mažiau genetinių pakitimų pačioje ctDNR [43]. MiRNR yra mažos nekoduojančios RNR, kurios, kaip nustatyta, gali būti modifikuotos preneoplastinių būklių, tokių kaip atrofinis gastritas, žarnyno metaplazija ir ankstyva skrandžio displazija. Specifinės miRNR, pavyzdžiui, miRNR-21 ir miR-376c, aktyvuojamos pacientų, sergančių ankstyvosios stadijos skrandžio vėžiu, serume ir turi teigiamą predikcinę vertę net iki 90 proc. [43]. lncRNR ir cirRNR taip pat yra naujos nekoduojančios RNR klasės molekulės, susijusios su naviko augimu ir metastazėmis. Tyrimai parodė, kad lncRNR ir circDNR lygiai serume gali ne tik padėti diagnozuoti ankstyvą skrandžio vėžio stadiją, bet ir gali būti naudojami siekiant nustatyti skrandžio vėžio invazijos gylį ir metastazes limfmazgiuose [43]. Siekiant patvirtinti šias naujas ir perspektyvias cirkuliuojančias molekules, reikia daugiau tyrimų, leisiančių minėtas molekules laikyti ankstyvaisiais skrandžio vėžio biožymenimis. Labai jautrių specifinių skrandžio vėžio biologinių žymenų kūrimas neatsiejamas nuo ankstyvosios ligos diagnozės ir išgyvenamumo gerinimo Vakarų šalyse, kuriose masinės gyventojų patikros strategijos įvardijamos kaip neekonomiškos.

2020 m. atliktas tyrimas [57], kuriuo siekta identifikuoti naujus šlapimo baltymus kaip ankstyvosios vėžio diagnostikos biožymenis. Tyrimu nustatyta, kad šlapime rastų baltymų TFF1 (uTFF1) ir ADAM12 (uADAM12) kiekiai, taip pat ir *H. pylori* infekcijos buklė yra statistiškai reikšmingai nepriklausomi diagnostiniai skrandžio vėžio rodikliai. Šių biožymenų rinkinys, sudarytas iš uTFF1, uADAM12 ir *H. pylori* statuso, efektyviai leido atskirti sergančiuosius skrandžio vėžiu (įskaitant I stadiją) nuo sveikų asmenų. Naujoji šlapimo biožymenų kombinacija gali būti perspektyvus neinvazinis metodas skrandžio vėžiui, įskaitant ankstyvasias ligos stadijas, diagnozuoti.

Skrandžio vėžio patikros programos įgyvendinimas Lietuvoje

Pastaraisiais metais tiek vyrų, tiek moterų sergamumo tendencijos Lietuvoje mažėja. Vis dėlto apie 45–48 proc. visų naujų atvejų nustatomi esant vėlyvosios III–IV stadijoms [2], nes nepasireiškia tipiški ligos simptomai, gyventojai ilgai nesikreipia į gydymo įstaigas, simptomai nesusiejami su vyraujančia patologija. Visa tai smarkiai didina mirštamumo, sietino su šia liga, dažnį [58]. Remiantis anksčiau minėtų šalių, vykdančių patikros programas, pavyzdžiu, galima teigti, kad šiose šalyse skrandžio vėžio išgyvenamumo rodikliai daug geresni, todėl skrandžio vėžio patikros programą Lietuvoje galima organizuoti remiantis kitų valstybių gerąja praktika, pritaikant ją prie Lietuvos sveikatos sistemos ir demografinės situacijos.

Prevencijos tikslams pasiekti padidėjusios rizikos grupę geriausia atrinkti pagal ligos rizikos veiksnus. Svarbu identifikuoti didžiausios rizikos grupes: vyresnio amžiaus asmenys (daugiau kaip 50 m.); žmonės,

kurių šeimos istorijoje yra skrandžio vėžio atvejų; asmenys, sergantys *H. pylori* infekcija ar turintys žarninės metaplazijos požymių. Remiantis kitų šalių patirtimi, į neinvazinius rizikos grupių atrankos metodus galėtų būti įtraukti serologiniai žymenys, tokie kaip pepsinogenas, *H. pylori* antikūnai, gastrinas, grelinas, šlapimo žymenys ir šiuo metu didelio susidomėjimo sulaukę molekuliniai biožymenys. Siekiant patvirtinti protonų pompų inhibitorių, metformino ir kitų eksperimentinių priešvėžinių gydymo metodų efektyvumą bei išsiaiškinti jų veikimo mechanizmus, būtina atlikti papildomus klinikinius tyrimus. Didesnę riziką turintiems asmenims, kuriems diagnozuota *H. pylori* infekcija arba yra šeiminės skrandžio vėžio istorijos atvejų, galima užtikrinti efektyvią eradikacijos terapiją, siekiant sumažinti uždegiminių pakitimų progresavimo tikimybę. Šių metodų veiksmingumui įvertinti reikalingi papildomi tyrimai. Endoskopinio tyrimo metodas leidžia anksti nustatyti ikivėžinius pakitimus ar ankstyvąjį skrandžio vėžį. Siekiant pagerinti diagnostikos jautrumą, rekomenduojama naudoti siauros juostos vaizdavimą, atlikti endoskopiją kartu su biopsijomis ir taikyti patologijos stadijavimo sistemas. Taip pat svarbu subtipuoti žarninę metaplaziją, kad būtų tiksliau įvertinta ligos rizika. Kai kurių mokslinių šaltinių duomenimis, endoskopinius tyrimus ir biopsijas rekomenduojama atlikti tris kartus per žmogaus gyvenimą, tačiau kitų tyrimų išvados atskleidžia būtinybę stebėti pacientus reguliariai kas kelerius metus, atsižvelgiant į jų amžių ir vyraujančius rizikos veiksnius. Tolesnio endoskopinio stebėjimo dažnis turėtų būti nustatomas pagal rastus skrandžio gleivinės pokyčius.

Įgyvendinant programą, galima informuoti visuomenę apie rizikos veiksnius ir skatinti imtis profilaktinių veiksmų. Rizikos susirgti skrandžio vėžiu mažinimas taip pat apima mitybos ir žalingų įpročių pokyčius, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimą ir invazinį gydymą. Skrandžio vėžio prevencijoje labai svarbus gyvenimo būdas. Gydytojai turėtų skirti daugiau laiko informuoti pacientus apie riziką, susijusią su kai kuriais įpročiais (pavyzdžiui, tabako ir alkoholio, mėsos vartojimas). Siekiant mažinti nutukimą ir išsamiai informuoti pacientus apie šio veiksnio įtaką kancerogenezei, svarbu pabrėžti vaisių, daržovių vartojimo ir fizinio aktyvumo svarbą. Specialistai turėtų labiau supažindinti bendrosios praktikos gydytojus su savo vaidmeniu skrandžio vėžio profilaktikoje, nes bendrosios praktikos gydytojai labiausiai pažįsta pacientus ir žino jų įpročius. Tai galima pasiekti skiriant daugiau laiko pokalbiams su pacientais, taip pat vykdant kitas iniciatyvas, tokias kaip prevenciniai pranešimai mokyklose, specialistų ir bendrosios praktikos gydytojų susitikimai bei ligoninėse organizuojamos atvirųjų durų dienos, skirtos visiems gyventojams. Minėtų veiklų metu itin svarbu pabrėžti ankstyvosios diagnostikos svarbą.

Būtina, kad patikros programą remtų valstybė ir kad ši programa būtų įtraukta į privalomojo sveikatos draudimo kompensuojamų paslaugų sąrašą. Ankstyvoji skrandžio vėžio diagnostika turi didelę finansinę reikšmę, nes leidžia efektyviau naudoti sveikatos apsaugos sistemos lėšas ir mažina ilgalaikės gydymo išlaidas. Ankstyvasis gydymas dažnai yra mažiau sudėtingas ir brangus. Pavyzdžiui, galima taikyti endoskopinę rezekciją – mažiau invazinę ir pigesnę už operacijas, chemoterapiją ir imunoterapiją, kurios reikalingos esant pažengusioms stadijoms. Anksti nustačius ligą, pacientams dažniausiai nereikia ilgalaikio gydymo, kuris įprastai apima ne tik medicininius išteklius, bet ir papildomas išlaidas (hospitalizacija, reabilitacija, vaistai). Taip pat tai leistų pacientams greičiau grįžti į aktyvų gyvenimą ir darbą ir taip sumažintų dėl nedarbingumo prarandamą produktyvumą. Tai ypač svarbu darbingo amžiaus pacientams, sudarantiems reikšmingą šalies ekonomikos dalį. Investicijos į prevencines programas, įskaitant ankstyvosios diagnostikos priemones, ilgai niui atsiperka, nes mažėja pažengusių ligos stadijų atvejų skaičius ir bendrasis gydymo poreikis. Pavyzdžiui, *H. pylori* eradikacijos programos galėtų sumažinti vėžio riziką ir ateities gydymo kaštus. Taigi ankstyvoji skrandžio vėžio diagnostika turi didelę finansinę reikšmę, nes leidžia efektyviau naudoti sveikatos apsaugos sistemos lėšas ir mažina ilgalaikės gydymo išlaidas.

Visapusiškai įgyvendinant skrandžio vėžio prevenciją Europoje reikia atsižvelgti į keletą patikros organizavimo aspektų, tarp kurių – tikslinės grupės amžiaus intervalas, tyrimų tipai, *H. pylori* likvidavimo režimai

ir stebėjimo strategijos. Tikimasi, kad šiuo metu vykdomi projektai (GISTAR, EUROHELICAN, TOGAS ir EUCanScreen) leis pateikti trūkstamus įrodymus [59]. Multicentrinis atsitiktinių imčių tyrimas, skirtas *H. pylori* eradikacijai ir pepsinogeno tyrimams, siekiant mirštamumo nuo skrandžio vėžio prevencijos (GISTAR tyrimas), į dalyvių atranką įtraukia 40–64 m. asmenis, pasirinktus iš vidutinės rizikos grupės. Intervencinei grupei siūloma atlikti *H. pylori* testą. Jei rezultatas teigiamas, skiriama eradikacijos terapija. Be to, tiriami pepsinogeno lygiai kraujo plazmoje ir, jei šių lygių reikšmės žemos, rekomenduojama atlikti viršutinės virškinamojo trakto dalies endoskopiją [59]. EUROHELICAN (angl. *Accelerating Gastric Cancer Reduction in Europe through Helicobacter pylori Eradication*) – vienas iš dviejų vykdomų projektų, kuriuos remia Europos Sąjungos (ES) programa EU4HEALTH. Slovėnijoje vykdoma 30–33 m. asmenų atranka, taikant *H. pylori* nustatymo ir gydymo strategiją, siekiant pritraukti 2 000 dalyvių ir įvertinti šio metodo pritaikomumą jaunų asmenų grupei. TOGAS projektas (angl. *Towards Gastric Cancer Screening Implementation in the European Union*) skirtas surinkti trūkstamus duomenis, būtinus tinkamam skrandžio vėžio patikros įgyvendinimui ES rekomenduoti. Projektas apima įvairių strategijų, skirtų mirštamumo nuo skrandžio vėžio prevencijai ES šalyse, esant skirtingai skrandžio vėžio naštai ir *H. pylori* infekcijos paplitimui, veiksmingumo vertinimą. TOGAS projektas skirtas politikos formuotojams įtraukti skrandžio vėžio patikrą tarp sveikatos priežiūros prioritetų, subalansuojant jos veiksmingumą, pritaikomumą ir priimtinumą [59]. 2024 m. taip pat pradėta Europos bendroji iniciatyva EUCanScreen (angl. *Joint Action on the New EU Cancer Screening Scheme Implementation*). Skrandžio vėžio patikra bus įtraukta į EUCanScreen kartu su daugeliu kitų vėžio patikros iniciatyvų. EUCanScreen planuojamas SAT (serologinio tyrimo) ir išmatų imunocheminio tyrimo (FIT) pagrindu atliekamos storosios žarnos vėžio patikros derinio pritaikomumo tyrimas ir veikla, susijusi su duomenų apie skrandžio vėžio prevenciją suderinimu. Šis pritaikomumo tyrimas apims pacientų grupę, kuri atitinka storosios žarnos vėžio patikros kriterijus, t. y. vyresnius negu 50 m. asmenis. Galiausiai, ekonominio efektyvumo modeliavimas, kuris taip pat planuojamas EUCanScreen, turėtų suteikti papildomos informacijos apie tinkamiausią skrandžio vėžio prevencijos būdą [59].

Visuomenės informuotumo svarba

Sveikata – didžiausias mūsų turtas, todėl ja rūpintis reikia ne tik pajutus diskomfortą ar pastebėjus simptomus, bet ir jaučiantis gerai. Daugelis sudėtingų ligų, įskaitant ir onkologines, ankstyvosiose stadijose gali neturėti jokių simptomų. Liga gali progresuoti nepastebimai. Kai pasireiškia simptomai, gydymas gali tapti sudėtingas. Ankstyvoji diagnostika yra sėkmingo gydymo ir geresnių gyvenimo kokybės ir išgyvenamumo rodiklių garantas. Reguliariai atliekant prevencinius tyrimus, galima laiku pastebėti ligos užuomazgas ir užkirsti kelią jos vystymuisi. Rūpinimasis sveikata – tai ne tik individuali kiekvieno asmens atsakomybė, bet ir atsakingumas už savo šeimą ir artimuosius.

Norint dalyvauti vėžio patikros programoje arba pasitikrinti dėl galimos rizikos, pirmiausia reikia kreiptis į savo šeimos gydytoją. Jis gali įvertinti rizikos veiksnius, suteikti informacijos apie esamas patikros programas, skirti reikiamų specialistų konsultaciją ar būtinus tyrimus. Lietuvoje taip pat veikia specializuoti centrai ir klinikos, organizuojantys vėžio patikros programas. Pavyzdžiui, Nacionalinis vėžio institutas, didžiosios ligoninės ir diagnostikos centrai teikia konsultacijas ir diagnostikos paslaugas. Šių įstaigų specialistai ne tik atlieka reikiamus tyrimus, bet ir suteikia išsamias rekomendacijas dėl prevencinių priemonių ar gydymo, jei jų reikia. Norint dalyvauti valstybės finansuojamos patikros programoje (pavyzdžiui, dėl gimdos kaklelio, krūties ar storosios žarnos vėžio), reikia kreiptis į savo gydymo įstaigą ir sužinoti apie programos sąlygas ir galimybes.

Atvirumas ir bendravimas apie sveikatą yra būtini žingsniai, siekiant užkirsti kelią ligoms ir užtikrinti gerą savijautą. Būtina kalbėti apie patikros programas su artimaisiais, draugais ir bendradarbiais. Diskusijos apie sveikatą neturėtų kelti diskomforto jausmo – tai gyvybiškai svarbi tema, kuri gali išgelbėti gyvybes. Svarbu

dalytis informacija apie patikros programas ir jų naudą, skatinti kitus imtis prevencinių veiksmų ir reguliariai tikrintis sveikatą.

Dalyvavimas patikros programose yra ne tik rūpinimasis savimi, bet ir puikus pavyzdys aplinkiniams. Kartais pakanka vieno pokalbio, kad žmogus susimąstytų ir ryžtųsi pasitikrinti. Labai svarbus bendruomenės įsitraukimas, nes tik veikiant kartu galima sumažinti vėžio paplitimą, padėti kitiems priimti sprendimus dėl sveikatos ir stiprinti visuomenės sąmoningumą apie prevenciją. Rūpinimasis sveikata nėra sudėtingas procesas, tačiau jis reikalauja nuoseklumo ir pasiryžimo. Svarbu kalbėtis, dalyvauti ir skatinti kitus pasirūpinti savimi – tai mažiausia, ką galima padaryti dėl savo ir artimųjų gerovės.

Rezultatai ir išvados

Atlikus mokslinės literatūros paiešką *PubMed* paieškos sistemoje, nagrinėjamą temą atitiko ir į literatūros apžvalgą įtraukta 50 straipsnių, kuriuose aprašoma skrandžio vėžio prevencija. Atliekant paiešką, taikytas reikšminių žodžių junginys *gastric cancer AND prevention*.

Skrandžio vėžys dažnai diagnozuojamas esant vėlyvosios stadijos, kai gydymo galimybės ribotos. Ankstyvosios diagnostikos programos gali reikšmingai pagerinti pacientų išgyvenamumą, užtikrindamos efektyvesnį gydymą ir geresnę sergančiųjų gyvenimo kokybę.

Lietuvoje skrandžio vėžio paplitimo ir mirštamumo rodikliai išlieka vieni aukščiausių Europoje. Tai rodo būtinybę skirti daugiau dėmesio profilaktikai ir gyventojų švietimui. Skrandžio vėžio paplitimą šalyje lemia tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai, įskaitant nesubalansuotą mitybą, rūkymą, *H. pylori* infekcijas ir žemą gyventojų informuotumą apie rizikos faktorius, susijusius su liga, lygį. Minėti veiksniai pabrėžia prevencinių priemonių įgyvendinimo būtinybę. Daugelyje tyrimų nurodoma, kad didesnės rizikos grupės tikslinga identifikuoti atsižvelgiant į ligos rizikos veiksnius. Be to, galima naudoti serologinius ir šlapimo žymenis. Siekiant nustatyti itin didelės rizikos grupę, rekomenduojama stratifikacija, remiantis specifiniu rizikos veiksnių rinkiniu. Dažniausiai aptariami serologiniai žymenys: pepsinogenas, *H. pylori* antikūnai, gastrinas, grelinas, šlapimo žymenys ir nauji molekuliniai biologiniai žymekliai. Siekiant pagerinti diagnostikos tikslumą, svarbiausi išlieka invaziniai tyrimo metodai, tokie kaip endoskopija, siauros juostos vaizdavimas (angl. *narrow band imaging* (NBI) *endoscopy*) ir endoskopija, taikant biopsiją ir histologinį tyrimą. Įdiegta skrandžio vėžio prevencinė programa leistų anksti nustatyti aukštos rizikos grupes, aktyviai stebėti pacientus ir laiku diagnozuoti ligą. Programa taip pat padėtų sumažinti sveikatos apsaugos sistemos kaštus, susijusius su vėlyvųjų stadijų gydymu. Rekomenduojama apsvaistyti skrandžio vėžio patikros programos įtraukimą į Lietuvos nacionalinių prevencinių programų sąrašą, aktyviai skatinti visuomenės sveikatos įstaigų veiklą ir stiprinti pirminės sveikatos priežiūros specialistų kompetencijas, kad būtų užtikrinta ankstyvoji diagnostika ir efektyvi pacientų stebėseną.

Literatūra

1. World Cancer Research Fund. Stomach cancer statistics. Available at <<https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/stomach-cancer-statistics/>>.
2. Nacionalinis vėžio institutas. Skrandžio vėžys. Available at <<https://www.nvi.lt/skrandzio/>>.
3. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, Choi P, Lao XQ, Chan SM. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980–2018. *JAMA Netw Open* 2021; 4(7): e2118457.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249.

5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021.
6. Mommersteeg MC, Nieuwenburg SAV, den Hollander WJ, Drenth JPH, Vleggaar FP, van der Meulen-de Jong AE, Schwartz MP, van Leerdam ME, Spaander MCW, Capelle LG, Kuipers EJ. Accuracy of upper endoscopies with random biopsies to identify patients with gastric premalignant lesions who can safely be exempt from surveillance. *Gastric Cancer* 2021; 24(3): 680–690.
7. Bertuccio P, Alicandro G, Malvezzi M, Carioli G, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe in 2015 and an overview of trends since 1990. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1356–1369.
8. National Cancer Institute. Stomach cancer stages. Available at <<https://www.cancer.gov/types/stomach/stages>>.
9. Cancer Research UK. Survival for stomach cancer. Available at <<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/survival>>.
10. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: a meta-analysis. *Chem Biol Interact* 2021; 336: 2–4.
11. Yao Q, Qi X, Xie SH. Sex difference in the incidence of cardia and non-cardia gastric cancer in the United States, 1992–2014. *BMC Gastroenterol* 2020; 20(1): 418.
12. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, Lu X. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer* 2018; 143(7): 1671–1677.
13. Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(7): 439–448.
14. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21(4): 579–587.
15. In H, Solsky I, Castle PE, Schechter CB, Parides M, Friedmann P, Wylie-Rosett J, Kemeny MM, Rapkin BD. 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; 13(8): 687–698.
16. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218(5): 583–592.
17. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(2): 235–256.
18. National Cancer Institute. Cancer stat facts: stomach cancer. Available at <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>>.
19. Freedman ND, Derakhshan MH, Abnet CC, Schatzkin A, Hollenbeck AR, McColl KE. Male predominance of upper gastrointestinal adenocarcinoma cannot be explained by differences in tobacco smoking in men versus women. *Eur J Cancer* 2010; 46(13): 2473–2478.
20. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis* 2017; 49(7): 742–749.
21. Tanikawa C, Kamatani Y, Toyoshima O, Sakamoto H, Ito H, Takahashi A, Momozawa Y, Matsuda K, Iwasaki M, Inoue M, Tanaka H, Kubo M, Nakamura Y, Hosono N. Genome wide association study identifies gastric cancer susceptibility loci at 12q24.11-12 and 20q11.21. *Cancer Sci* 2018; 109(12): 4015–4024.
22. Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun-Schreiber K, Yoon SS, Chun N, Ford JM, Yang H, Foulkes WD, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. *Fam Cancer* 2019; 18(4): 429–438.
23. Vasen HF. Review article: the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(Suppl 2): 113–126.
24. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4(9): e609–616.
25. Nomura AM, Wilkens LR, Henderson BE, Epplen M, Kolonel LN. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control* 2012; 23(1): 51–58.

26. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8(58): 99013–99023.
27. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser 916: i–viii, 1–149, backcover; 2003.
28. D’Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2012; 31(4): 489–498.
29. Ferro A, Rosato V, Rota M, Costa AR, Morais S, Pelucchi C, Lunet N, La Vecchia C, Pereira PT. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer* 2020; 147(1): 45–55.
30. Jang J, Wang T, Cai H, Ye F, Murphy G, Shimazu T, Tsugane S, Kakizoe T, Iwasaki M, Matsuo K, Ito H, Ozasa K, Tamakoshi A, Kuriki K, Tsuji I, Nagata C, Inoue M. 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; 147(3): 777–784.
31. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Shen L, Pan K, Chen Q, Zhao Y. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2012; 13(10).
32. Kim W, Kidambi T, Lin J, Idos G. Genetic syndromes associated with gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2022; 32(1): 147–162.
33. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, Bonzi R, Bertuccio P, Hu J, Johnson KC, Kubo A, Gao CM, Xiang YB, Mathew A, Dewi FS, Zaridze DG, Cassoni A, Serraino D, Chen K, Lee CH, Boccia S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Education and gastric cancer risk – an individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium. *Int J Cancer* 2020; 146(3): 671–681.
34. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67(2): 226–236.
35. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and Mortality [web-based report]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Cancer Institute, 2016.
36. Foschi R, Pelucchi C, Maso LD, Rossi M, Levi F, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Serraino D, Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C. Citrus fruit and cancer risk in a network of case –control studies. *Cancer Causes Control* 2010; 21(2): 237–242.
37. Bao L, Liu F, Guo HB, Li Y, Tan BB, Zhang WX, Peng YH. Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by downregulation of AKT pathway. *Tumor Biol* 2016; 37(8): 11365–11374.
38. Elwood PC, Gallagher AM, Duthie GG, Mur LA, Morgan G. Aspirin, salicylates, and cancer. *Lancet* 2009; 373(9671): 1301–1309.
39. Seo SI, Park CH, Kim TJ, Bang CS, Kim JY, Lee KJ, Kim J, Kim HH, You SC, Shin WG. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021; 11(4): 1217–1231.
40. González CA, Pera G, Agudo A, Bueno-De-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, Schulz M, Del Giudice G, Plebani M, Carneiro F, Duell EJ, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Navarro C, Lujan-Barroso L, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Kaaks R, Rohrmann S, Trichopoulos D, Oikonomou E, Trichopoulou A, Berrino F, Vineis P, Tumino R, Panico S, Peeters PH, van Gils CH, Lund E, Engeset D, González S, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Barriarte A, Navarro C, Quirós JR, Manjer J, Borgquist S, Hallmans G, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Linseisen J, Norat T, Riboli E. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC–EURGAST). *Int J Cancer* 2006; 118(10): 2559–2566.
41. Aumpan N, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P, Sankosik S, Ratanachu-Ek T. 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.
42. Yoshida N, Doyama H, Yano T, Horimatsu T, Uedo N, Yamamoto Y, Shichijo S, Kanesaka T, Fukuda H, Ogawa R, Muto M, Kinoshita T, Yamazaki T, Sugano K, Ishikawa H, Inoue K, Koike T, Kodashima S, Oda I, Doi A. Early gastric

cancer detection in high-risk patients: a multicentre randomised controlled trial on the effect of second-generation narrow band imaging. *Gut* 2021; 70(1): 67–75.

43. Necula L, Matei L, Dragu D, Bleotu C, Chivu-Economescu M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2019; 25(17): 2029–2044.

44. Huang HL, Leung CY, Saito E, Katanoda K, Hur C, Kong CY. Effect and cost effectiveness of national gastric cancer screening in Japan: a microsimulation modeling study. *BMC Med* 2020; 18(1): 257.

45. Jun JK, Choi KS, Lee HY, Suh M, Park B, Song SH, Kim Y, Park EC. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017; 152(6): 1319–1328.

46. Pagalbos onkologiniams ligoniams asociacija. POLA studija: Lietuvoje vykdomų vėžio prevencinių programų efektyvumo didinimas. 2020. Available at <https://pola.lt/wp-content/uploads/2021/02/POLA-studija_Lietuvoje-vykdomu-vezio-prevenciniu-programu-efektyvumo-didinimas.pdf>.

47. Nacionalinis vėžio institutas. Beveik kas antram pacientui skrandžio vėžys nustatomas III–IV stadijos: ką galima pakeisti. 2019. Available at <<https://www.nvi.lt/news/329/72/Beveik-kas-antram-pacientui-skrandzio-vezys-nustatomas-III-IV-stadijos-ka-galima-pakeisti/>>.

48. World Health Organization. Promoting cancer early diagnosis. Available at <<https://www.who.int/activities/promoting-cancer-early-diagnosis>>.

49. Choi KS, Jun JK, Park EC, Park S, Jung KW, Han MA, Choi IJ, Lee HY. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study. *PLoS One* 2012; 7(11): e50041.

50. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One* 2013; 8(11): e79088.

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. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(7): 673–683.

52. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17(1): 26–33.

53. 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; 25(1): 84.

54. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Oba S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54(6): 764–768.

55. Murphy G, Kamangar F, Dawsey SM, Stanczyk FZ, Weinstein SJ, Taylor PR, Albanes D, Virtamo J, Abnet CC. The relationship between serum ghrelin and the risk of gastric and esophagogastric junctional adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(14): 1123–1129.

56. Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, Ma D, Chen Z, Dong N, Cheng Z, Wu Y. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut* 2019; 68(9): 1576–1587.

57. Shimura T, Dayde D, Wang H, Okuda Y, Iwasaki H, Ebi M, Sato T, Kitagawa Y, Osumi H, Niwa Y, Nakajima TE, Shitara K, Kaneko H, Hosoya Y. Novel urinary protein biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer. *Br J Cancer* 2020; 123(11): 1656–1664.

58. 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; 25: e2879.

59. Leja M. Where are we with gastric cancer screening in Europe in 2024? *BMJ Journals* 2024; 73(12). Available at <<https://gut.bmj.com/content/73/12/2074.full>>.