



LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Evita Gašenko

KUŅĀ VĒŽA PROFILAKSES IESPĒJU IZPĒTE, TOSTĀRP IZMANTOJOT GAISTOŠO MARKĪERU DIAGNOSTIKAS PRINCIPU

PROMOCIJAS DARBS

Zinātnes doktora grāda (*Ph. D.*) iegūšanai
medicīnas un veselības zinātnes, klīniskās medicīnas nozarē

Apakšnozare: onkoloģija-hematoloģija

Rīga 2024

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, Latvijas Universitātes Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūtā un SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" stacionārā "Latvijas Onkoloģijas centrs" laika posmā no 2015. gada līdz 2023. gadam.

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda projekta "Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē" Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004 atbalstu.

Darbs sastāv no ievada, literatūras apskata, metodēm, rezultātiem, diskusijas, pētījuma kopsavilkuma, pateicības, finansiālā atbalsta, secinājumu, praktisko rekomendāciju, pielikuma un izmantotās literatūras daļām.

Darba forma: disertācija medicīnas un veselības zinātnes, klīniskās medicīnas nozarē, onkoloģijas-hematoģijas apakšnozarē.

Darba zinātniskie vadītāji:

profesors *Dr. med. Mārcis Leja* (Latvijas Universitāte)
asociētā profesore *Dr. med. Alinta Hegmane* (Latvijas Universitāte)

Darba recenzenti:

- 1) prof. **Aldis Puķītis**, Latvijas Universitāte;
- 2) *Dr. med. Elīna Siviņa*, Rīgas Stradiņa universitāte;
- 3) prof. **Tamara Matysiak-Budnik**, Nantes Universitāte (Université de Nantes), Francija.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2024. gada 23. februārī, plkst. 13.00, Latvijas Universitātes Dabas mājā, Jelgavas ielā 1, Magnum auditorijā (106.) Latvijas Universitātes Medicīnas un Veselības zinātņu promocijas padomes atklātā sēdē.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Medicīnas un farmācijas
zinātņu nozares promocijas
padomes priekšsēdētājs _____

/Dr. med. **Valdis Pīrāgs**/

(paraksts)

padomes sekretāre _____ /asoc. prof. *Dr. biol. Līga Plakane*/

(paraksts)

© Evita Gašenko, 2024

© Latvijas Universitāte, 2024

Anotācija

Kuņģa vēzis (KV) ir piektais biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs. Tā ir heterogēna slimība no genotipa, fenotipa un klīniskās norises viedokļa, kas raksturojas ar sliktiem piecu gadu dzīvildzes rādītājiem.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija iegūt jaunu zinātību un risinājumu KV radītā veselības sloga mazināšanai, īpašu uzmanību, vērsot izelpas gaistošo marķieru diagnostikas iespēju izmantošanai.

Darba metodes. Lai sasniegtu mērķi, darbs tika realizēts trijās daļās. Pirmajā tika izveidota aptaujas anketa trīs valodās, lai apzinātu speciālistu informētību par KV profilakses iespējām un gatavību ieviest tās praksē. Otrajā daļā tika veikta KV riska faktoru izpēte, iekļaujot Latvijā iegūtos datus plašā starptautiskā epidemioloģiskā pētījumā. Šis pētījuma daļas ietvaros analizēti Epšteina-Barra vīrusa (EBV) pozitīvo un negatīvo KV klīniskie un patoloģiskie raksturlielumi, kā arī viena nukleotīda polimorfisms gēnos PTGER4 (prostaglandīna E receptors 4) un PSCA (prostatas cilmes šūnu antigēns) Eiropas populācijā. Trešajā pētījuma daļā analizēti gaistošie izelpas marķieri no audzēja audiem (41 pacienta audi, ar slēgtās telpas tvertnes-ادات uztvērējierīces gāzu hromatogrāfijas – masu spektrometrijas metodi – GC-MS) un pacientu izelpā. Tās analīzei izmantoja trīs instrumentus: protonu pārneses reakcijas lidojuma laika masu spektrometru, GC-MS un nanodaļiņu sensoru un iekļāva 41 KV pacientu un 83 kontroles grupas dalībniekus. Aprakstīta klasifikācijas modeļa tapšana nanodaļiņu sensoru signālu analīzei.

Rezultāti. Pirmā daļa. Tika saņemtas 886 speciālistu atbildes no 75 pasaules valstīm. Lielākā daļa 79,8% uzskatīja, ka KV radītais veselības aprūpes slogs nav izzūdoša problēma. Populācijas skrīningu par piemērotu uzskatīja 89,8%, no tiem – savā valstī 62,2%, ne respondenta valstīs ar augstu saslimstību – vēl 27,6%. Par vēlamo populācijas skrīninga aptveri speciālisti uzskatīja vismaz 64%. *H. pylori* noteikšanu un eradikāciju respondenta valstī par adekvātu stratēģiju KV mirstības mazināšanai uzskatīta 44,4%. Anketa izgaismoja stratēģijas īstenošanas šķēršļus: 1) nepietiekamus pierādījumus, tostarp, par gaistošo marķieru diagnostikas izmantošanu; 2) iespējamu mikrobiotas rezistences pieaugumu; 3) izmaksas, kas nepieciešamas skrīninga organizēšanai, un terapijas realizēšanai. Vairums pētījuma dalībnieku (56%) potenciāli atbalstīja *H. pylori* vakcināciju.

Otrā daļa. Datu analīze apliecināja, ka smēķēšana un *H. pylori* infekcija ir neatkarīgi KV riska faktori. Tika aprakstīta 5% augstāka *H. pylori* infekcijas prevalence vīriešiem. EBV izvērtējums atklāja labākus dzīvildzes rādītājus EBV pozitīvo pacientu grupā salīdzinot ar negatīviem. Klīniskos (izņemot pacienta dzimumu) un histoloģisko parametru atšķirības netika atrastas. Būtiski labāku dzīvildzi EBV pozitīvo pacientu vidū parādīja arī klīniskā gadījuma apraksts. Tika apstiprināta viena nukleotīda polimorfisma gēnos PTGER4 un PSCA asociācija ar KV Eiropas populācijā.

Trešā daļa. Iegūtie dati gaistošo marķieru izpētes jomā apstiprināja to potenciālu KV diagnostikā. Tika rasti pierādījumi gaistošo marķieru spektrā, salīdzinot audzēju materiālu grupu ar kontroli. Audzēja audi augstākā koncentrācijā izdalīja: oglekļa disulfīdu, piridīnu, 3-metil-2-butanonu un 2-pentanonu. Normālie audi augstākā koncentrācijā izdalīja: izoprēnu, γ -butirolaktonu un dimetilsulfīdu. Izelpas pētījuma sadaļā nanodaļiņu sensoru

signālu analīze parādīja ļoti labas atšķiršanas spējas starp gaistošiem organiskiem savienojumiem KV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem. Testa jutība bija 97,8% pamatgrupā un 91% validācijas grupā.

Secinājumi. KV nav izzūdoša problēma, līdz ar to nepieciešama aktīvas darbības tā izraisītās mirstības mazināšanai. Vairums speciālistu atbalsta KV skrīninga ieviešanu; gaistošo marķieru diagnostika šim mērķim ir perspektīva metode, taču pagaidām ar nepietiekamiem pierādījumiem. Smēķēšana un *H.pylori* infekcija ir neatkarīgi riska faktori. EBV-pozitīvajiem KV pacientiem ir labāki dzīvildzes rādītāji. Viena nukleotīda polimorfisms gēnos PTGER4 un PSCA ir asociēts ar KV Eiropas populācijā. Iegūtie dati gaistošo marķieru izpētes jomā apstiprināja to potenciālu KV diagnostikā, vienlaikus pirms metožu ieviešanas praksē nepieciešami papildus dati.

Annotation

Gastric cancer (GC) is the fifth most common malignant tumor. It is a heterogeneous disease in terms of genotype, phenotype, and clinical course, characterized by poor five-year survival rates.

Objective. The aim of this study was to obtain new knowledge and solutions for reducing the health burden caused by GC, with a particular focus on utilizing exhaled breath volatile marker diagnostic possibilities.

Methods. To achieve the objective, the work was carried out in three parts. In the first part, a survey questionnaire was created in three languages to assess specialists' awareness of GC prevention options and their readiness to implement them in practice. In the second part, the investigation of GC risk factors was conducted, incorporating data from Latvia into a wide international epidemiological study. This part of the study analyzed the clinical and pathological characteristics of Epstein-Barr virus (EBV) positive and negative GC, as well as single nucleotide polymorphisms in the PTGER4 (prostaglandin E receptor 4) and PSCA (prostate stem cell antigen) genes in the European population. In the third part of the study, exhaled breath markers from tumor tissues (41 patient samples using a head-space needle trap extraction and gas chromatography-mass spectrometry method – GC-MS) and patient breath samples were analyzed. Three instruments were used for this analysis: proton-transfer-reaction time-of-flight mass spectrometer, GC-MS, and nanosensor, including 41 GC patient and 83 control group participants. The creation of a classification model for nanosensor signal analysis was described.

Results. First part. From specialists in 75 countries 886 responses were received. The majority (79,8%) believed that the health burden caused by GC is not a disappearing problem. Population screening was considered suitable by 89,8% of respondents, with 62,2% considering it appropriate in their own country and an additional 27,6% in countries with high GC incidence rates. Specialists considered a minimum coverage of 64% for the desired population screening. *H. pylori* detection and eradication were seen as an adequate strategy to reduce GC mortality in the respondent's country by 44,4%. The survey highlighted obstacles to strategy implementation: 1) insufficient evidence, including the use of volatile marker diagnostics; 2) potential microbiota resistance increase; 3) the costs required for organizing screening and treatment. The majority of participants (56%) potentially supported *H. pylori* vaccination.

Second part. Data analysis confirmed that smoking and *H. pylori* infection are independent risk factors for GC. A 5% higher *H. pylori* infection prevalence was observed in males. EBV evaluation revealed better survival rates in EBV-positive patient groups compared to negative ones. No significant differences were found in clinical and histological parameters (excluding patient gender). The clinical case description also showed significantly better survival rates among EBV-positive patients. The association of a single nucleotide polymorphism in the PTGER4 and PSCA genes with GC in the European population was confirmed.

Third part. The data obtained in the exhaled breath marker investigation confirmed their potential in GC diagnostics. Specific volatile markers spectrum was identified,

differentiating between tumor material and control groups. Higher concentrations of carbon disulfide, pyridine, 3-methyl-2-butanone, and 2-pentanone were detected in tumor tissues, while higher concentrations of isoprene, γ -butyrolactone, and dimethyl sulfide were found in normal tissues. The exhaled breath study section demonstrated excellent discrimination between organic compounds in GC patients and control group participants using nanosensor signal analysis. The test sensitivity was 97.8% in the main group and 91% in the validation group.

Conclusions. GC is not a disappearing problem, and active efforts are needed to reduce the associated mortality. Most specialists support the implementation of GC screening; volatile marker diagnostics show promise for this purpose but currently lack sufficient evidence. Smoking and *H. pylori* infection are independent risk factors. EBV-positive GC patients exhibit better survival rates. A single nucleotide polymorphism in the PTGER4 and PSCA genes is associated with GC in the European population. The data obtained in the exhaled breath marker investigation confirmed their potential for GC diagnostics, but additional data are required before their implementation in practice.

Atslēgvārdi

Kuņģa vēzis, kuņģa vēža skrīnings, kuņģa vēža riska faktori, Epšteina-Barra vīrusa asociēts kuņģa vēzis, gaistošie organiskie savienojumi.

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi / <i>Abbreviations</i>	11
Attēlu saraksts / <i>List of figures</i>	18
Tabulu saraksts / <i>List of tables</i>	26
Pielikumu saraksts / <i>List of attachments</i>	34
Ievads.....	36
Tēmas aktualitāte.....	36
Darba mērķis un uzdevumi.....	37
Jautājumi un izvirzītās hipotēzes	37
Pētījuma novitāte	38
Promocijas darba rezultātu aprobācija.....	38
Ētiskie aspekti.....	43
Personīgais ieguldījums.....	44
1. Literatūras apskats	45
1.1. Kuņģa vēža epidemioloģija	45
1.1.1. Pasaulē dati	45
1.1.2. Latvijas dati	46
1.2. Kuņģa vēža klasifikācija.....	50
1.2.1. Pēc anatomiskās lokalizācijas kuņģī	50
1.2.2. Makroskopiskā klasifikācija.....	50
1.2.3. Histoloģiskā klasifikācija	51
1.2.4. TNM klasifikācija.....	52
1.2.5. Ģenētiskā klasifikācija.....	52
1.3. Kuņģa vēža attīstības riska faktori.....	54
1.3.1. Dzimums.....	55
1.3.2. Vecums	56
1.3.3. Rase, etniskā piederība	56
1.3.4. Socioekonomiskais statuss	57
1.3.5. Ķermeņa masas indekss.....	58
1.3.6. Fiziskās aktivitātes.....	58
1.3.7. Kuņģa operācija anamnēzē.....	58
1.3.8. Kuņģa vēzis ģimenes anamnēzē	59

1.3.9. Ģenētiskie riska faktori.....	59
1.3.10. Viena nukleotīda polimorfismi.....	63
1.3.11. Proinflammatorie citokīni.....	67
1.3.12. Radiācija.....	67
1.3.13. Ķīmisku vielu ekspozīcija un arod faktori.....	68
1.3.14. Smēķēšana.....	68
1.3.15. Diēta.....	69
1.3.16. <i>H. pylori</i> infekcija.....	69
1.3.17. EBV vīrusa infekcija.....	70
1.4. Kuņģa vēža onkoģenēze.....	74
1.4.1. Kancerogēneses P. Correa kaskāde.....	74
1.4.2. Audzēja cilmes šūnu teorija.....	76
1.4.3. <i>H. pylori</i> ietekme uz kancerogēneses procesu.....	77
1.5. Kuņģa vēža pacientu mirstības rādītāji un dzīvildze.....	79
1.6. Kuņģa vēža epidemioloģisko pētījumu apkopojošs projekts – StoP projekts.....	80
1.7. Eiropas vēža uzveikšanas plāns un Eiropas Komisijas Padomes šībrīža aktivitātes.....	82
1.8. Kuņģa vēža primārā, sekundārā profilakse un īss vadlīniju pārskats.....	85
1.8.1. Primārā profilakse.....	85
1.8.2. Sekundārā profilakse.....	85
1.8.3. Īss vadlīniju pārskats.....	86
1.9. Gaistošie organiskie savienojumi un to potenciāls audzēju diagnostikā.....	88
1.9.1. Gaistošo savienojumu pielietojums medicīnā un vēsturisks ieskats.....	88
1.9.2. Endogēnie un eksogēnie gaistošie organiskie savienojumi.....	90
1.9.3. Gaistošo organisko savienojumu analītiskās metodes un sensori.....	90
1.9.4. Iepriekš veikto pētījumu pārskats par VOCs kuņģa vēža pacientiem.....	97
1.9.5. Iepriekš veikto pētījumu pārskats par VOCs kuņģa vēža šūnu līnijās un audos.....	101
1.9.6. Ieskats citu audzēju vēža šūnu līnijās un audos veiktajos pētījumos.....	104
1.9.7. Elptestu rezultātus ietekmējošie faktori.....	104
1.9.8. Racionālais pamatojums gaistošo organisko savienojumu izpētei.....	105
Metodes.....	106
1. Nozares speciālistu aptauja.....	106
1.1. Anketas izveide un respondentu piesaiste.....	106
1.2. Atbilžu apkopšana, datu grupēšana un analīze.....	106

2. Riska faktoru izvērtēšana.....	107
2.1. Latvijas pacientu un kontroles grupu datu apkopošana.....	107
2.2. Riska faktoru izvēles pamatojums.....	108
2.3. Smēķēšanas un <i>H. pylori</i> infekcijas asociācija.....	109
2.4. Dzimuma un <i>H. pylori</i> infekcijas asociācijas izvērtēšana.....	109
2.5. EBV pozitīvo un negatīvo KV pacientu klīnisko un patoloģisko datu apkopojums.....	110
2.6. Epšteina-Barra vīrusa pozitīva kuņģa vēža pacienta klīniskā gadījuma analīze	112
2.7. PTGER4, PSCA gēnu asociācijas ar kuņģa vēža attīstības risku genoma un transkriptoma līmenī noteikšanā metodes apraksts.....	112
3. Gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika.....	114
3.1. Audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika.....	114
3.2. Gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika izelpā.....	117
3.3. Klasifikācijas modeļa tapšana nanodaļiņu sensoru signālu analīzei.....	123
Rezultāti.....	124
1. Nozares speciālistu aptaujas anketa.....	124
1.1. Vispārējs pārskats.....	124
1.2. Viedoklis par kuņģa vēža radīto veselības slogu.....	127
1.3. Viedoklis par kuņģa vēža populācijas skrīningu.....	128
1.4. Viedoklis par vēlamo skrīninga materiālu un metodi.....	131
1.5. Viedoklis par <i>H.pylori</i> skrīningu un eradikāciju.....	139
1.6. Viedoklis par vakcināciju pret <i>H. pylori</i>	143
2. Riska faktoru noteikšana kuņģa vēža attīstībai un ar to saistītai <i>H.pylori</i> infekcijai, tostarp starptautiska konsorcijs StoP ietvarā.....	144
2.1. Smēķēšanas un <i>H. pylori</i> infekcijas asociācija.....	144
2.2. Dzimuma un <i>H. pylori</i> infekcijas asociācijas izvērtēšana.....	147
2.3. Epšteina-Barra vīrusa pozitīvo kuņģa vēža pacientu klīnisko un patoloģisko datu apkopojums.....	150
2.4. Epšteina-Barra vīrusa pozitīva kuņģa vēža pacienta klīniskā gadījuma analīze	154
2.5. PTGER4, PSCA gēnu asociācijas ar kuņģa vēža attīstības risku genoma un transkriptoma līmenī.....	158
3. Gaistošo organisko savienojumu izpētes dati kuņģa vēža diagnostikā.....	163
3.1. Audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu noteikšana.....	163
3.2. Pacientu izelpā noteiktie gaistošie organiskie savienojumi.....	174
3.3. Klasifikācijas modeļa tapšana nanodaļiņu sensoru signālu analīzei.....	177

Diskusija	178
1. Speciālistu viedokļa apzināšana	178
2. Riska faktoru izpēte	180
Smēķēšana un <i>H.pylori</i> infekcija	180
Dzimums un <i>H. pylori</i> infekcija	181
EBV pozitīvo un negatīvo KV pacientu klīniskie, histoloģiskie raksturlielumi un dzīvildze	183
Gēnu PTGER4 un PSCA viena nukleotīda polimorfisma asociācijā ar KV	187
3. Gaistošo biomarķieru izpēte	188
Audu izdalīto VOCs izvērtēšana	188
VOCs izelpā.....	189
Pētījuma kopsavilkums.....	191
Pateicība	193
Finansiālais atbalsts	194
Secinājumi	195
Praktiskās rekomendācijas.....	196
Pielikums	197
Izmantotā literatūra.....	231

Darbā lietotie saīsinājumi / Abbreviations

Saīsinājums	Skaidrojums angliiski	Skaidrojums latviski
ABO	alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase	alfa 1-3-N-acetilgalaktosaminiltransferāze
ADHs	alcohol dehydrogenases	alkohola dehidrogenāzes
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Amerikas Vienotā Vēža Komiteja
Akt	protein kinase B	olbaltumvielu kināze B
ANKRD50	ankyrin repeat domain containing 50	ankirīnu atkārtošs domēns, kas satur 50
APC	Adenomatous polyposis coli gene	resnās zarnas adenomatozās polipozes gēns
ARCG	Asian Cancer Research Group	Āzijas vēža izpētes grupas
ARID	AT-rich interactive domain	AT-bagātīgs interaktīvs domēns
ASH1L	histone-lysine N-methyltransferase enzyme gene	histonu-lizīna N-metiltransferāzes enzīma gēns
ASIR	age standardized incidence rate	vecuma standartizētā incidence
ATM	ataxia telangiectasia mutated	ataksijas telangiektāzijas mutēts gēns
AUC	area under the ROC Curve	laukums zem ROC līknes
BCOR	BCL6 corepressor	BCL6 gēna korepresors
BMPR1A	bone morphogenetic protein receptor type-1A receptor	kaulu morfoģenētiskās olbaltumvielas tipa receptors 1A
BRCA1	breast cancer 1 gene	krūts vēža 1 gēns
BRCA2	breast cancer 2 gene	krūts vēža 2 gēns
CagA	cytotoxin-associated gene A	citotoksīnu-asociētais gēns A
CAS	Chemical Abstracts Service	ķīmisko saīsinājumu serviss
CCND1	cyclin D1	ciklīns D1
CCNE1	cyclin E1	ciklīns E1
CD4	cluster of differentiation 4	diferenciācijas klasteris 4
CD8	cluster of differentiation 8	diferenciācijas klasteris 8
CD44	trans membrane glycoprotein CD44	transmembrālais glikoproteīns CD44
CDH1	cadherin 1	kadherīns 1
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A	ciklīna atkarīgās kināzes inhibitora 2A
CDK6	cyclin dependent kinase	ciklīna atkarīgā kināze 6
CI	confidence interval	ticamības intervāls
CIN	chromosomal instability	hromosomāli nestabilie
CLDN18-ARHGAP	claudin 18 – Rho GTPase activating protein 26	klaudīna 18 un Rho guanīna difosfatāzes aktivējošā olbaltumviela 26

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
c-Met	mesenchymal epithelial transition factor	mezenhimālais epitēlija pārveides faktors
COX-2	cyclooxygenase-2	ciklooksigenāze-2
CT	computer tomography	datortomogrāfija
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	citotoksiskā T-lmfocītu asociētā olbaltumviela 4
CUX2	homeobox protein cut-like 2	homeobox olbaltumviela griezumā līdzīga 2
DEFB	defensin beta	defensīns beta
DEFB116	defensin beta 116	defensīns beta 116
DFA	discriminant function analysis	diskriminējošo faktoru modelis
DMAPP	dimethylallyl pyrophosphate	dimetilalilfosfotāze
DNS	deoxyribonucleic acid	dezoksiribonukleīnskābe
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	difūza lielo B šūnu limfoma
DOT1L	DOT1 like histone lysine methyltransferase	DOT1 līdzīgā histonu lizīna metiltransferāze
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay tests	enzīmu imūnsorbcijas tests
EBER	Epstein–Barr virus-encoded RNA	Epšteina-Barra vīrusa kodēta ribonukleīnskābe
EBNA1	Epstein–Barr nuclear antigen 1	Epšteina-Barra vīrusa kodola antigēns 1
EBV	Epstein-Barr virus	Epšteina-Barra vīruss
EBVaKV	Epstein-Barr virus associated gastric cancer	Epšteina-Barra vīrusa asociēts kuņģa vēzis
ECOG	patients' performance status by Eastern Cooperative Oncology Group	pacienta vispārējā stāvokļa novērtējums Austrumu kooperatīvās onkologu grupas
EGFR	epidermal growth factor receptor	epidermālā augšanas faktora receptors
ENG	endoglin gene	endoglīna gēns
EPCAM	epithelial cellular adhesion molecule	epitēlija šūnu adhēzijas molekula
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2	Erb-B2 receptora tirozīna kināze 2
ERBB3	Erb-B3 Receptor Tyrosine Kinase 3	Erb-B3 receptora tirozīna kināze 3
ESMO	European Society for Medical Oncology	Eiropas onkologu – ķīmijterapietu biedrība
eQTL	expression quantitative trait locus	kvantitatīvās pazīmes lokusa ekspresijas analīze
e-deguns	electronic nose	nanosensoru daļiņu bloku analīze
FBXO24	F-box protein 24	F-kastes olbaltumviela 24

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
FDR	false discovery rate	negatīvu atklāšanas rādījuma vērtība
FIGC	familial intestinal gastric cancer	ģimenes intestinālā tipa kuņģa vēža
FGFR2F	fibroblast growth factor receptor 2F	fibroblastu augšanas faktoru receptors 2F
GC / KV	gastric cancer (GC, angļu valodā) un KV (latviešu valodā)	kuņģa vēzis
GC-MS	gas chromatography – mass spectrometry	gāzu hromatogrāfija – masu spektrometrija
GC/Q-TOF	gas chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry	gāzu hromatogrāfija/kvadrupolu lidojuma laika masu spektrometrija
HR	hazard ratio	risku varbūtība
GS	genomically stable	ģenētiski stabilie
GWAS	genome wide association studies	plašs genoma asociāciju pētījums
HS	head-space	slēgtā telpā virs parauga
HS-NTE	head-space needle trap extraction	slēgtās telpas virs parauga gaistošo savienojumu adatas ekstrakcija
HS-SPME	head-space solid phase microextraction	slēgtās telpas virs parauga solīdās fāzes mikroekstrakcija
<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori	Helikobaktērija pilori
Her-2	human epidermal growth factor receptor 2	cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2
HIV	human immunodeficiency virus	cilvēka imūndeficīta vīruss
HDI	human development index	tautas attīstības indekss
IARC	International Agency for the Research on Cancer	Starptautiskā vēža izpētes aģentūra
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija
IL	interleukin	interleikīns
IgG	immunoglobulin G	imunoglobulīns G
IMS	ion mobility spectrometry	jonu mobilitātes spektrometrija
Inc-POLR3G	RNA Polymerase III Subunit G	RNS G pakšvienības polimerāze III
INSR	insulin receptor gene	insulīna receptora gēns
JAK2	Janus kinase 2	Janus kināze 2
JRK	Jrk Helix-Turn-Helix Protein	Jrk heliksa-pagriezienu-heliksa olbaltumviela
ĶMI	body mass index	ķermeņa masas indekss

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
LC	Liquid chromatography	šķidrā hromotogrāfija
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	šķidrā hromotogrāfija kombinācijā ar masu spektrometriju
LMP1	latent membrane protein 1	latentā membrānas olbaltumviela 1
LOD	limit of detection	detekcijas līmenis
LOQ	limit of Quantification	kvantificēšanas līmenis
LRFN2	leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2	leicīnu bagātīgi atkārtotais un fibronektīnu III tipu saturošs domēns 2
LY6K	lymphocyte antigen 6 family member K	limfocītu antigēna 6 ģimenes loceklis K
LYNX1	Ly6/Neurotoxin 1	Ly6/neirotoksīns 1
m	mass	masa
MAP3K6	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6	mitogēni aktivētā proteīna kināze kināze kināze 6
MBOAT7	membrane bound o-acyltransferase domain containing protein 7	ar membrānu saistītais o-aciltransferāzes olbaltumvielas domeins 7
MDM2	mouse double minute 2 homolog	E3 ubikvintīna-olbaltumvielas ligāze
miRNS	micro ribonucleic acid	mikroribonukleīnskābe
MET	mesenchymal epithelial transition	mezenhimālais epitēlija pārveides gēns
MLH1	DNA mismatch repair protein Mlh1	DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh1
MLH2	DNA mismatch repair protein Mlh2	DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh2
mRNS	messenger ribonucleic acid	matricas ribonukleīnskābe
MSI	microsatellite instability	mikrosatelītu nestabilitāte
MSH2	DNA mismatch repair protein Msh2	DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh2
MSH6	DNA mismatch repair protein Msh6	DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh6
mTOR	mechanistic target of rapamycin	mehāniskā rapamicīna mērķa olbaltumviela
MTX1	metaxin 1	metaksīns 1
MUC1	mucin-1	mucīns 1
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network	Nacionālā Audzēju Centru apvienība
NDT	needle trap device	adatas ekstrakcijas iekārta
NHF1B	hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B	hepatocītu kodolu factors "homeobox B"
NK/T	extranodal natural killer T-cell lymphoma	ārpus limfmezliem esošu galētājšūnu/T limfoma

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
NSUN3	NOP2/Sun RNA methyltransferase 3	NOP2/Sun RNS metiltransferāze 3
NTE	needle trap extraction	adatas ekstrakcijas metode
NOC3L	NOC3 like DNA replication regulator	NOC3 līdzīgais DNS replikācijas regulators
OLGA	Operative Link on Gastritis Assessment	histoloģisks gļotādas atrofijas izvērtējums
OLGIM	Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment	histoloģisks gļotādas intestinālas metaplāzijas izvērtējums
OR un ORs	odds ratio(s)	izredžu attiecība(s)
PALB2	partner and localizer of BRCA2	BRCA2 partneris un lokalizators
PET	positron emission tomography	pozitronu emisijas tomogrāfija
PGE2	prostaglandin E2	prostaglandīns E2
PIK3	phosphoinositide 3-kinases	fosfoinozītīd 3-kināze
PIK3CA	provides instructions for making the p110 alpha protein	sniedz norādes par p110 olbaltumvielas veidošanu
PR un PRs	prevalence ratio(s)	prevalences varbūtība
PD1	programmed cell death protein 1	programmētās šūnu nāves olbaltumviela 1
PD-L1	programmed death ligand 1	programmētās nāves ligands 1
PD-L2	programmed death ligand 2	programmētās nāves ligands 2
PLCE1	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1	1-fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfāta fosfodiesterāze epsilon 1
PMS1	postmeiotic segregation increased 1	postmeiotiskās segregācijas palielinātājs 1
PMS2	postmeiotic segregation increased 2	postmeiotiskās segregācijas palielinātājs 2
PRKAA1	PRKAA1 protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1	PRKAA1 olbaltumvielu kināzes adenozin-monofosfāta – aktivētā katalītiskā apakšvienība alfa
PSCA	prostate stem cell antigen	prostatas cilmes šūnu antigēns
PTGER4	prostaglandin E receptor 4	prostaglandīna E receptors 4
R2	r-squared coefficient	r kvadrāta koeficients
RAD51C	DNA repair protein RAD51 homolog 3	DNS labošanas olbaltumvielas RAD51 homologs 3

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
RHOA	Ras Homolog Family Member A	Ras homologu ģimenes loceklis A
RSD	relative standard deviation	relatīvā standartdeviācija
RT	retention time	retences jeb aiztures laiks
PTR-MS	proton-transfer-reaction mass spectrometry	protonu pārnese reakcijas masu spektrometriju
PTR-TOF-MS	proton-transfer-reaction time of flight mass spectrometry	protonu pārnese reakcijas lidojuma laika masu spektrometrs
SAT	monoclonal stool antigen test	monoklonāls fēču antigēnu tests
SE	standard error	standarta kļūda
SFC	supercritical fluid chromatography	superkritiskā šķidrā hromatogrāfija
SHP-2	SHP 2 tyrosine phosphatase	SHP-2 tirozīna fosfatāze
SIFT-MS	selected ion flow tube mass spectrometry	jonu plūsmas caurules masu spektrometriju
SIMS	secondary-ion mass spectrometry	sekundāro jonu masas spektrometriju
SMAD	suppressor of mothers against decapentaplegic	mātes pret dekapentaplēģiskais nomācējs
SNP	single nucleotide polymorphisms	viena nukleotīda polimorfisms
STK11	serine/threonine Kinase 11	serīna/treonīna kināze 11
StoP	Stomach Cancer Pooling Project	kuņģa vēža apkopojošs projekts
TCGA	The Cancer Genome Atlas	Audzēja genoma atlāss
Th cells	T helper cells	T līdzētājšūnas
THEM6	thioesterase superfamily member 6	tioesterāzes superģimenes loceklis 6
THBS3	thrombospondin-3	trombospondīns-3
TNM	The Classification of Malignant tumors	Ļaundabīgo audzēju klasifikācija
TOF	time of flight	lidojuma laiks
TP53	tumor protein p53	audzēja olbaltumviela p53
TTC33	tetratricopeptide repeat protein 33	tertatrikopeptīda atkārtotais proteīns 33
T4SS	type IV secretion systems	4. tipa sekretorā sistēma

Darbā lietotie saīsinājumi – tabulas turpinājums

Saīsinājums	Skaidrojums anglicki	Skaidrojums latviski
VacA	vacuolating cytotoxin A	vakuolizējošais citotoksīns A
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	vaskulārais endotēlija augšanas faktors A
VOCs	volatile organic compounds	gaistošie organiskie savienojumi
UNC5CL	Unc-5 family C-terminal like gene	Unc-5 ģimenes c-terminālam līdzīgais gēns
USA	The United States of America	Amerikas Savienotās Valstis, ASV
z	charge number	lādiņš
ZBTB20	zinc finger and BTB domain containing 20	cinka pirkstu un BTB 20 saturošs domēns

Attēlu saraksts / List of figures

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
1.	<p>Kuņģa vēža vecuma standartizētie incidences rādītāji uz 100 000 iedzīvotāju abiem dzimumiem 2019. gadā</p> <p>Age-standardized incidence rates of gastric cancer per 100,000 population for both genders in the year 2019</p>	45
2.	<p>Pirmreizēji noteiktais, vecuma standartizētais kuņģa vēža gadījumu skaits (ASIR) uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā laika periodā no 2001.–2019. gadam</p> <p>The age-standardized incidence rate (ASIR) of new gastric cancer cases per 100,000 population in Latvia during the period from 2001 to 2019</p>	48
3.	<p>Audzēja genoma atlasa molekulārā kuņģa vēža klasifikācija</p> <p>A – audzēju klasifikācijas soļi un gadījumu skaits katrā no grupām; B – shematisks nozīmīgāko raksturlielumu apkopojums pa apakštipiem un proporcionāli sastopamības biežums (apļveida diagrammas) dažādās kuņģa daļās</p> <p>The molecular classification of gastric cancer based on tumour genome atlas</p> <p>A – Tumour classification steps and the number of cases in each group; B – Schematic summary of the most significant features by subtypes and the proportional frequency (circular diagrams) in different parts of the stomach</p>	53
4.	<p>Kuņģa vēža attīstības epidemioloģiskā triāde (attēls adaptēts no avota)</p> <p>Epidemiological triad of gastric cancer development (image adapted from the source)</p>	55
5.	<p>Hromosomas 5p13.1 lokusa lokalizācija (A), <i>AlphaFold</i> predikatīvā trīsdimensionālā PTGER4 gēna struktūra (B)</p> <p>Localization of the 5p13.1 chromosomal locus (A), predicted three-dimensional structure of the PTGER4 gene by <i>AlphaFold</i> (B)</p>	65
6.	<p>Hromosomas 8q24.3 lokusa lokalizācija (A), <i>AlphaFold</i> predikatīvā trīsdimensionālā PSCA gēna struktūra (B)</p> <p>Localization of the 8q24.3 chromosomal locus (A), predicted three-dimensional structure of the PSCA gene by <i>AlphaFold</i> (B)</p>	66

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
7.	<p>Hromosomas 19q13.42 lokusa lokalizācija (A), <i>AlphaFold</i> predikatīvā trīsdimensionālā MBOAT7 gēna struktūra (B)</p> <p>Localization of the 19q13.42 chromosomal locus (A), predicted three-dimensional structure of the MBOAT7 gene by <i>AlphaFold</i> (B)</p>	67
8.	<p>Morfoloģiskas, ģenētiskas un epiģenētiskas izmaiņas kuņģa vēža kancerogēneses procesā (attēls adaptēts no avota). Saīsinājumi: TNF alfa – audzēja nekrozes faktors alfa, IL – interleikīns. Gēni: TP53, CD44, APC, BLC1, EGFR, ERBB2, VEGFA, PIK3CA, KRAS, NRAS, FGFR2F, MET, MDM2, RHOA; olbaltumvielas: p53, p27</p> <p>Morphological, genetic, and epigenetic changes in the gastric cancer carcinogenesis process (adapted image from source). Abbreviations: TNF alpha – tumour necrosis factor alpha, IL – interleukin. Genes: TP53, CD44, APC, BLC1, EGFR, ERBB2, VEGFA, PIK3CA, KRAS, NRAS, FGFR2F, MET, MDM2, RHOA; Proteins: p53, p27</p>	75
9.	<p>KEGG Pathway datubāzes izveidotie intestinālā un difūzā tipa kuņģa vēža kancerogēneses ceļi</p> <p>Intestinal and diffuse type gastric cancer carcinogenesis pathways described by the KEGG Pathway database</p>	76
10.	<p><i>H. pylori</i> patoģenēzes mehānismi. CagA olbaltumvielas nonākšana epitēlija šūnā, iekaisuma signālu pārvade uz šūnas kodolu, gēnu transkripcijas izmaiņas, iekaisuma process; citoskeleta izmaiņas, šūnu barjeras bojājums, šūnu adhēzijas bojājums, poru formēšana – vakuolizācija un apoptoze</p> <p>Mechanisms of <i>H. pylori</i> pathogenesis. Entry of CagA protein into epithelial cell, transmission of inflammatory signals to cell nucleus, alterations in gene transcription, inflammation process; changes in cytoskeleton, disruption of cell barrier, impairment of cell adhesion, formation of pores – vacuolization and apoptosis.</p>	77
11.	<p>Kuņģa vēža pacientu piecu gadu dzīvildzes rādītāji pa stadijām (AJCC 8-tais izdevums)</p> <p>Five-year survival rates for gastric cancer patients by stages (8th edition of AJCC)</p>	80

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
12.	<p>Eiropas audzēju kontroles kvalitātes uzlabošanas vadlīniju (CanCon) kuņģa vēža skrīninga stratēģijas</p> <p>European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control (CanCon) gastric cancer screening strategies</p>	86
13.	<p>Gaistošo organisko savienojumu publikāciju skaita pieaugums dinamikā un komponentu identifikācija</p> <p>An increase in the volume of publications on volatile organic compounds and their identification</p>	89
14.	<p>Komponentu sadalīšanas shematisks attēlojums gāzes hromatogrāfa kolonnā, adaptēts no avota</p> <p>Schematic representation of component separation in a gas chromatography column, adapted from the source</p>	91
15.	<p>Gāzu hromatogrāfa shēma, adaptēts no avota</p> <p>Diagram of a gas chromatograph, adapted from the source</p>	92
16.	<p>Izmeklēšanas diapazona aptvere. GC – gāzu hromatogrāfija, HT-GC – augstu temperatūru gāzu hromatogrāfija, LC – šķidrā hromatogrāfija, adaptēts no avota</p> <p>Coverage of the investigation range. GC – gas chromatography, HT-GC – high-temperature gas chromatography, LC – liquid chromatography, adapted from the source</p>	92
17.	<p>Masu spektrometra shēma, adaptēts no avota</p> <p>Mass spectrometer diagram, adapted from the source</p>	94
18.	<p>Protonu pārneses reakcijas masu spektrometra uzbūves un ķīmiskās reakcijas shematisks attēlojums, adaptēts no avota</p> <p>Schematic representation of proton transfer reactions mass spectrometer and chemical reactions, adapted from the source</p>	95
19.	<p>Bioloģiskās un mākslīgās ožas sistēmas salīdzinājums smaržu kategorijas identifikācijā, adaptēts no avota</p> <p>Comparison of biological and artificial odour systems in the identification of fragrance categories, adapted from the source</p>	96

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
20.	<p>Pārskats par gaistošo organisko savienojumu aprakstīšanas biežumu kuņģa un barības vada audzējiem</p> <p>Overview of the frequency of description of volatile organic compounds in gastric and oesophageal tumours</p>	100
21.	<p>Pārskats par gaistošo organisko savienojumu aprakstīšanas biežumu kuņģa audzējiem</p> <p>Overview of the frequency of description of volatile organic compounds in gastric tumours</p>	101
22.	<p>Kodēto un anonimizēto datu tabulas fragments</p> <p>Excerpt from an encoded and anonymous data table</p>	108
23.	<p>Epšteina-Barra vīrusa pozitīva kuņģa vēža audu reprezentatīvas fotomikrogrāfijas A – krāsotas ar hemotoksilīnu un eozīnu; B – ribonukleīnskābes saglabāšanās izvērtēšana, izmantojot oligo(d)T zondi – kontroles paraugs; C – EBV kodētā RNS <i>in situ</i> hibridizācija</p> <p>Representative photomicrographs of Epstein-Barr virus positive gastric cancer tissue: A – stained with haematoxylin and eosin; B – evaluation of RNA preservation using oligo(d)T probe – control sample; C – Epstein-Barr virus-encoded RNA <i>in situ</i> hybridization</p>	112
24.	<p>23G adata – adatas uztvērējierīces (NTD) shēma</p> <p>a – sānu atvere; b – šķiedru tapa; c – 2 cm Carbopack X; d – 1 cm Carboxen (shēmas autors – Pawel Mochalski)</p> <p>23G needle – schematic of the needle-trap device (NTD)</p> <p>a – side opening; b – fiber loop; c – 2 cm Carbopack X; d – 1 cm Carboxen (diagram by Pawel Mochalski)</p>	116
25.	<p>Slēgtās telpas tvertnes-adatas uztvērējierīces (HS-NTD) shematiskais attēlojums: a – veselo audu paraugs, b – audzēja audu paraugs (shēmas autors – Pawel Mochalski)</p> <p>Schematic representation of the headspace needle trap device (HS-NTD): a – healthy tissue sample, b – tumour tissue sample (diagram by Pawel Mochalski)</p>	116

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
26.	Pētījuma norises shēma Process diagram for research	119
27.	Spirometrs un PTR-TOF-MS BreathSpec, GAS mbH, Dortmund, Vācija (Foto no personīgā arhīva) Spirometer and PTR-TOF-MS BreathSpec, GAS mbH, Dortmund, Germany (Photo from personal archive)	120
28.	Analīzes laikā datu vizualizācijas paraugs (dators 400 MHz) programma LAV (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Vācija) (Foto no personīgā arhīva) Data visualization example during analysis (computer 400 MHz) using the LAV program (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Germany) (Photo from personal archive)	121
29.	Datu vizualizācijas paraugs programmā LAV (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Vācija) – izvēlēto apvidu topogrāfiskie attēli (Foto analīzes procesa laikā saglabājis Pawel Mochalski) Data visualization example in the LAV program (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Germany) – selected area topographic images (Photo saved during the analysis process by Pawel Mochalski)	121
30.	Sensoru nanodaļiņu bloku analīzes metodes shematisks attēlojums Sensoru (S1, S2, S3, S4) ekspozīcija ar izelpoto gaisu un rezistences mērījumu līknes, modificēts no avota Schematic representation of nanoparticle sensor array analysis method Exposure of Sensors (S1, S2, S3, S4) to exhaled air and resistance measurement curves, modified from the source	122
31.	Respondentu pārstāvētās valstis (pasaules kartē gaiši zilā krāsā, attēls veidots ar www.amcharts.com mājaslapā pieejamo programmu) Countries represented by respondents (world map in light blue colour, image created using tools available at www.amcharts.com website)	124

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
32.	<p>Respondentu sadalījums pēc piekrišanas apgalvojumam – kuņģa vēža radītais veselības aprūpes slogs ir izzūdoša problēma</p> <p>Distribution of respondents based on agreement with the statement – "The healthcare burden caused by gastric cancer is a disappearing concern."</p>	128
33.	<p>Viedokļu sadalījums pēc atbalsta organizētam populācijas kuņģa vēža skrīningam</p> <p>Distribution of opinions regarding support for organized population-based gastric cancer screening</p>	129
34.	<p>Respondentu sadalījums pēc piekrišanas apgalvojumam – VOCs noteikšana ir izmantojama kā kuņģa vēža skrīninga metode</p> <p>Distribution of respondents based on agreement with the statement – VOCs determination can be used as a gastric cancer screening method</p>	137
35.	<p>Respondentu sadalījums, pēc atbildes uz apgalvojumu – <i>H.pylori</i> skrīnings un eradikācija ir laba stratēģija kuņģa vēža mirstības samazināšanā</p> <p>Distribution of respondents based on their response to the statement – <i>H. pylori</i> screening and eradication are effective strategies for reducing gastric cancer mortality</p>	139
36.	<p>Populācijas <i>H. pylori</i> noteikšanas un eradikācijas šķēršļi</p> <p>Obstacles to population-based <i>H. pylori</i> detection and eradication.</p>	142
37.	<p>Seropozitivitātes salīdzinājums smēķētājiem un nesmēķētājiem</p> <p>Izredžu varbūtība – OR, prevalences varbūtība – PR, ticamības intervāls – 95% CI rādītāji. Dati koriģēti pēc vecuma, dzimuma, sociālekonomiskā statusa, adaptēti no avota</p> <p>Comparison of seropositivity between smokers and non-smokers</p> <p>Odds Ratio (OR), Prevalence Ratio (PR), Confidence Interval – 95% CI indicators. Data adjusted for age, gender, socioeconomic status, adapted from the source</p>	146

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
40.	<p>Pētījuma apkopojošās risku varbūtības, prevalences varbūtības, ticamības intervāls 95%, hospitalizēti kontroles grupas dalībnieki <i>H. pylori</i> seropozitivitātes risks vīriešiem vs. sievietēm</p> <p>Risku varbūtība – OR, prevalences varbūtība – PR, ticamības intervāls – 95%CI. Dati koriģēti pēc vecuma, sociālekonomiskā statusa, smēķēšanas statusa. Adaptēts no avota</p> <p>Summary of calculated risk probabilities, prevalence probabilities, 95% confidence intervals, for hospitalized control group participants based on <i>H. pylori</i> seropositivity, comparing risk in men vs. women. Risk Probability – OR, Prevalence Probability – PR, Confidence Intervals – 95%. Data adjusted for age, socioeconomic status, smoking status. Adapted from the source.</p>	148
41.	<p>Kopējās dzīvildzes līknes EBV pozitīviem un EBV negatīviem kuņģa vēža pacientiem (ņemot vērā pacienta vecumu, dzimumu, KMI, audzēja stadiju un anatomisko audzēja lokalizāciju kuņģī), Kaplāna-Meijera metode</p> <p>Overall survival curves for EBV-positive and EBV-negative gastric cancer patients (taking into account patient age, gender, BMI, tumour stage, and anatomical tumour localization in the stomach), Kaplan-Meier method</p>	153
42.	<p>Augšējā endoskopija – veidojums kuņģa ķermeņa vidējā trešdaļā (10.11.2008.)</p> <p>Upper endoscopy – pathological mass in the middle third of the stomach body (November 10, 2008)</p>	155
43.	<p>Kompjūtertomoģrafijas izmeklējums – slimības progresija, metastāzes retroperitoneālos limfmezglos (ar bultiņu norāde uz metastāzēm)</p> <p>Computed tomography examination – disease progression, metastases in retroperitoneal lymph nodes (indicated by arrow pointing to metastases)</p>	156
44.	<p>Kompjūtertomoģrafijas izmeklējums – patoloģiska metastātiska audzēja masa ar aizkuņģa dziedzera un diafragmas iesaisti – stabila slimība</p> <p>Computed tomography examination – pathological metastatic tumour mass involving the pancreas and diaphragm – stable disease</p>	157

Attēlu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Attēla nosaukums / Title of the figure	Lpp./Page
45.	<p>Kompjūtertomoģrafijas izmeklējums – liels retroperitoneālo limfmezģļu konglomerāts – slimības progresija</p> <p>Computed tomography examination – large conglomerate of retroperitoneal lymph nodes – disease progression</p>	157
46.	<p>Slimības gaita</p> <p>Course of the disease</p>	185
47.	<p>5p13 hromosomas reģiona kuņģa vēža asociācijas grafiks</p> <p>Graph of the association in the 5p13 chromosome region with gastric cancer</p>	159
48.	<p>8q24 hromosomas reģiona kuņģa vēža asociācijas grafiks</p> <p>Graph of the association in the 8q24 chromosome region with gastric cancer</p>	160
49.	<p>Reprezentatīvas audzēja un normālu audu hromatogrammas fragmenti</p> <p>Fragmentā parādīta no viena pacienta iegūto normālo audu un audzēja audu HS-NTE-GC-MS hromatogrammu pārklāšanās. Savienojumi, kuru emisijā ir vērojamas nozīmīgas atšķirības ir atzīmēti ar * (shēmu saglabājis Pawel Mochalski, tulkojumi autora)</p> <p>Fragment of representative chromatograms of tumour and normal tissues obtained from one patient, showing the overlap of HS-NTE-GC-MS chromatograms. Compounds with significant emission differences are marked with * (schematic preserved by Pawel Mochalski, translations by the author)</p>	165
50.	<p>VOCs vidējā daudzuma shematisks attēlojums kuņģa vēža un kontroles grupās</p> <p>Representation of the average amount of VOCs in gastric cancer and control groups</p>	176

Tabulu saraksts / List of tables

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
1.	Pirmreizēji reģistrēto kuņģa vēža gadījumu skaits The number of new registered gastric cancer cases	46
2.	Pirmreizēji reģistrēto kuņģa vēža gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā The number of new registered cases of gastric cancer per 100,000 population in Latvia	47
3.	Pirmreizēji diagnosticētu, vecuma standartizētu (ASIR) kuņģa vēža gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā The age-standardized incidence rate (ASIR) of new diagnosed gastric cancer cases per 100,000 population in Latvia	47
4.	Kuņģa vēža gadījumu sadalījums pa stadijām Latvijā laika periodā no 2010.–2017. gadam Distribution of gastric cancer cases by stages in Latvia during the period from 2010 to 2017	49
5.	Piecu gadu dzīvildzes rādītāji kuņģa vēža pacientiem Latvijā Five-year survival rates for gastric cancer patients in Latvia	49
6.	Pasaules Veselības organizācijas kuņģa epiteliālo audzēju iedalījums, 2019. gads World Health Organization classification of gastric epithelial tumors, year 2019	51
7.	AJCC TNM klasifikācija 7-tais pārskats 7th edition of AJCC TNM classification	52
8.	Kuņģa vēža saslimstības un mirstības atšķirības dažādās etniskās grupās uz 100 000 iedzīvotāju ASV, laika periodā no 2010.–2014. gadam Differences in gastric cancer incidence and mortality among various ethnic groups per 100,000 population in the USA, during the time period from 2010 to 2014	57
9.	Pārmantota kuņģa vēža ģenētisko un klīnisko pazīmju apkopojums An overview of the genetic and clinical features of the hereditary gastric cancer	59

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
10.	Plaša genoma asociāciju pētījumos aprakstītie kuņģa vēža riska gēnu varianti Gastric cancer risk gene variants described in genome wide association studies	63
11.	Kuņģa vēža 5 gadu dzīvildzes rādītāji pa stadijām, AJCC 8-tais izdevums Gastric cancer five-year survival rates by stages, AJCC 8th edition	79
12.	StoP projekta datu ievākšanas laika periods, dalībvalsts un pētnieki Data collection period, participating country, and researchers of the StoP project	81
13.	Pārskats par gaistošo organisko savienojumu pētījumiem kuņģa vēža pacientiem Overview of volatile organic compound studies in gastric cancer patients	97
14.	Pārskats par noteiktajiem gaistošajiem organiskajiem savienojumiem kuņģa un barības vada vēža pacientiem Overview of the identified volatile organic compounds in gastric and esophageal cancer patients	99
15.	Pārskats par noteiktajiem gaistošajiem organiskajiem savienojumiem kuņģa vēža pacientiem Overview of identified volatile organic compounds in gastric cancer patients	99
16.	Kuņģa vēža šūnu kultūru izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošie pētījumi Studies describing the volatile organic compounds released by gastric cancer cell cultures	102
17.	Kuņģa vēža šūnu kultūru izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošo pētījumu galvenie secinājumi Main conclusions of the studies describing volatile organic compounds released by gastric cancer cell cultures	102

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
18.	Kuņģa vēža audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošo pētījumu uzbūve un galvenie secinājumi Design and key findings of the studies describing volatile organic compounds released by gastric cancer tissue	103
19.	Elptestu rezultātus ietekmējošie faktori Factors influencing results of the breathe tests	104
20.	Interesējošos rajonus iezīmējošo marķieru apkopojums SNP analīzei An array of markers highlighting regions of interest for SNP analysis	113
21.	Pārskats respondentu sadalījumu pa dalībvalstīm un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu Overview of respondent distribution by countries and the number of completed surveys in different languages	125
22.	Pārskats respondentu sadalījumu pa dzimumiem un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu Overview of respondent distribution by genders and the number of completed surveys in different languages	127
23.	Pārskats respondentu nostrādāto gadu skaitu un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu Overview of respondent distribution by years of work experience and the number of completed surveys in different languages	127
24.	Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pa ģeogrāfiskiem reģioniem Opinions on the suitability of population screening for early gastric cancer detection – responses divided by geographic regions	129
25.	Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pa specialitātēm Opinions on the suitability of population screening for early gastric cancer detection – responses divided by specialties	130

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
26.	<p>Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)</p> <p>Opinions on the suitability of population screening for early gastric cancer detection – responses divided by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR)</p>	130
27.	<p>Viedoklis par kuņģa vēža populācijas skrīningā ir vispiemērotāko materiālu vai metodi vienādas metodes precizitātes apstākļos</p> <p>Opinion on the most suitable material or method for gastric cancer population screening under conditions of equal method precision</p>	131
28.	<p>Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem</p> <p>Upper endoscopy assessment for gastric cancer screening by geographic regions</p>	132
29.	<p>Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)</p> <p>Upper endoscopy assessment for gastric cancer screening by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR)</p>	133
30.	<p>Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm</p> <p>Upper endoscopy assessment for gastric cancer screening by specialties</p>	133
31.	<p>Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem</p> <p>Barium contrast radiography assessment for gastric cancer screening by geographic regions</p>	134
32.	<p>Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)</p> <p>Barium contrast radiography assessment for gastric cancer screening by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR).</p>	134
33.	<p>Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm</p> <p>Barium contrast radiography assessment for gastric cancer screening by specialties</p>	135

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
34.	Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem Pepsinogen determination in blood analysis – assessment for gastric cancer screening by geographic regions	136
35.	Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm Pepsinogen determination in blood analysis – assessment for gastric cancer screening by specialties	136
36.	Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR) Pepsinogen determination in blood analysis – assessment for gastric cancer screening by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR)	137
37.	Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem Volatile organic compounds – assessment for gastric cancer screening by geographic regions	138
38.	Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm Volatile organic compounds – assessment for gastric cancer screening by specialties	138
39.	Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR) Volatile organic compounds – assessment for gastric cancer screening by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR)	139
40.	Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (<i>H. pylori</i> eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pa ģeogrāfiskiem reģioniem Opinion on screening and eradication (<i>H. pylori</i> eradication in the general asymptomatic population) as effective strategies for reducing gastric cancer-related mortality – responses divided by geographic regions	140

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
41.	<p>Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (<i>H. pylori</i> eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pa specialitātēm</p> <p>Opinion on screening and eradication (<i>H. pylori</i> eradication in the general asymptomatic population) as effective strategies for reducing gastric cancer-related mortality – responses divided by specialties</p>	140
42.	<p>Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (<i>H. pylori</i> eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)</p> <p>Opinion on screening and eradication (<i>H. pylori</i> eradication in the general asymptomatic population) as effective strategies for reducing gastric cancer-related mortality – responses divided by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR).</p>	141
43.	<p>Viedokļu sadalījums pa reģioniem attiecībā par vakcināciju pret <i>H. pylori</i></p> <p>Opinion distribution by regions regarding vaccination against <i>H. pylori</i></p>	143
44.	<p>Viedokļu sadalījums pa specialitātēm attiecībā par vakcināciju pret <i>H.pylori</i></p> <p>Opinion distribution by specialties regarding vaccination against <i>H. pylori</i></p>	144
45.	<p>Viedokļu sadalījums pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR) attiecībā par vakcināciju pret <i>H. pylori</i></p> <p>Opinion distribution by Age-Standardized Incidence Rates (ASIR) regarding vaccination against <i>H. pylori</i></p>	144
46.	<p>Pārskats par pētījumā iekļautajiem dalībniekiem</p> <p>Overview of participants included in the study</p>	145
47.	<p><i>H. pylori</i> statusa izvērtēšanā izmantotie seroloģiskie testi</p> <p>Serological tests used to assess <i>H. pylori</i> status</p>	145
48.	<p>Pārskats par pētījumā iekļautajiem dalībniekiem</p> <p>Overview of participants included in the study</p>	147

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
49.	<i>H. pylori</i> statusa izvērtēšanā izmantotie seroloģiskie testi Serological tests used to assess <i>H. pylori</i> status	148
50.	<i>H. pylori</i> infekcijas risks vīrieši vs sievietes sadalījums pa grupām, adaptēta no avota Distribution of <i>H. pylori</i> infection risk between men and women divided into groups, adapted from the source	149
51.	Pacientu un audzēju raksturlielumu salīdzinājums EBV-pozitīvā un EBV-negatīvā kuņģa vēža pacientu grupās Comparison of patient and tumour characteristics between EBV-positive and EBV-negative gastric cancer patient groups	151
52.	Asociācija starp pacientu un audzēju raksturojošiem parametriem un dzīvildzi Association between patient and tumour characteristic parameters and survival	154
53.	Pētījuma dalībvalstu pacientu sadalījums Distribution of patients across participating countries in the study	158
54.	Pētījuma dalībvalstu kontroles grupas dalībnieku sadalījums Distribution of participants in the control group in the study	159
55.	Interesējošos rajonus iezīmējošo marķieru apkopojums Set of markers highlighting regions of interest	161
56.	Pētījumā aprakstītie SNP reģioni un literatūras dati par asociāciju ar slimībām un pazīmēm SNP regions described in the study and literature data on associations with diseases and traits	162
57.	Pacientu klīnisko parametru raksturojums Description of the patients' clinical characteristics	163
58.	Masu spektrometrijas SCAN jonu rādītāju apkopojums Compilation of mass spectrometry SCAN ion indicators	163

Tabulu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Tabulas nosaukums / Title of the table	Lpp./Page
59.	Gaistošo organisko savienojumu noteikšanu un kvantificēšanu raksturojošie parametri Characteristics of parameters for the determination and quantification of volatile organic compounds	165
60.	Literatūras pārskats par identificētajiem VOCs un to iespējamo izcelsmi organismā Review of the literature on detected VOCs and their conceivable biological sources	168
61.	Pētījumā aprakstītās gaistošo organisko savienojumu asociācijas Associations of volatile organic compounds described in the study	171
62.	Pacientu klīnisko datu raksturojums Description of patient clinical data	174
63.	Rādītāju izvērtējums diskriminējošā faktora analīzes modelī un validācijas grupā Evaluation of indicators in the discriminative factor analysis model and validation group	175
64.	VOCs salīdzinājums kuņģa vēža un kontroles grupās, noteikts ar GC-MS metodi Comparison of VOCs between gastric cancer and control groups, detected using GC-MS method	175
65.	Klasifikācijas algoritmu salīdzinājums Comparison of classification algorithms	177

Pielikumu saraksts / List of attachments

Nr.	Pielikuma nosaukums / Title of the supplement	Lpp./Page
1.	Ētikas atļauja – medicīnas profesionāļu un skrīninga speciālistu aptauja par nepieciešamajiem uzlabojumiem kuņģa vēža skrīningā Ethical approval – survey of medical professionals and screening specialists on necessary improvements in gastric cancer screening	197
2.	Aptaujas anketa angļu valodā – How do international gastric cancer prevention guidelines reflect to clinical practice globally? Survey questionnaire in English – How do international gastric cancer prevention guidelines reflect in clinical practice globally?	198
3.	Ētikas atļauja – Kuņģa vēža datu apkopošanas projekts StoP Latvijā Ethical approval – Gastric cancer data collection project StoP in Latvia	208
4.	StoP projekta datu nosūtīšanas un izmantošanas līgums StoP project data submission and utilization agreement	209
5.	Izelpas paraugu iegūšanas protokols Exhaled breath sample collection protocol	214
6.	Ētikas atļauja pētījumam – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai Ethical approval for the study – Development of volatile marker diagnostics for malignant diseases and associated risk conditions diagnosis	220
7.	Ētikas atļauja pētījumam – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai (papildinājums pētījuma protokolam) Ethical approval for the study – Development of volatile marker diagnostics for malignant diseases and associated risk conditions diagnosis (addendum to the study protocol)	221

Pielikumu saraksts, tabulas turpinājums

Nr.	Pielikuma nosaukums / Title of the supplement	Lpp./Page
8.	Piekrišana akadēmiskā pētījuma veikšanai "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā" – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai Consent for academic research conducted at "Riga East Clinical University Hospital" – Development of volatile marker diagnostics for malignant diseases and associated risk conditions	222
9.	Informācija pacientam Information for patients	223
10.	Izelpas gāzu pārneses process sorbenta caurulēs Process for transferring exhaled gas in sorbent tubes	224
11.	Desorbcijas process Desorption process	226
12.	Vides gaisa parauga savākšana sorbenta caurulē Collection of ambient air samples in sorbent tubes	228
13.	Savācējmaisū (<i>Mylar bags</i>) tīrīšana Cleaning of collection bags (<i>Mylar bags</i>)	229

Ievads

Tēmas aktualitāte

KV ir nozīmīga problēma veselības aprūpes jomā^{1,2}. To nosaka augstā saslimstība un mirstība visā pasaulē³. Kaut gan vecuma standartizētā saslimstība un mirstība divdesmitā gadsimta otrajā pusē vairumā populāciju samazinājās^{4,5}, jaunākajos datos iezīmējas tendence audzēju pieaugums cilvēkiem līdz 50 gadu vecuma zema riska reģionos⁴. Publicētajā teorētiskajā nākotnes redzējumā GLOBCAN 2040 prognozēts, ka kopējais KV gadījumu skaits nākotnē pieaugs⁶. Turklāt jāatzīmē, ka pacientu piecu gadu dzīvildzes rādītāji ir zemi. Visām stadijām kopā Rietumvalstīs tie ir līdz 20%⁷.

Eiropas Komisijas Padome 2022. gadā rekomendēja paplašināt populācijas skrīninga programmas. Viens no jaunajiem ieteikumiem ir ieviest *H. pylori* noteikšanu un eradikāciju reģionos ar augstu un vidēju incidenci⁸. Lai to darītu, nepieciešami papildus pētījumu dati. Vienīgās valstis pasaulē, kurās tiek īstenots populācijas KV skrīnings, ir Dienvidkoreja un Japāna⁹. Starptautisko vadlīniju lielākais izaicinājums ir sniegt ieteikumus populācijām, kurām ir atšķirīga saslimstība, *H. pylori* rezistence pret antibakteriālo terapiju un pieejamie resursi. Tajās norādīts, ka lokālajiem faktoriem un labākajām pieejamajām zināšanām ir noteicošā loma globālo vadlīniju ieviešanai ikdienas praksē¹⁰. Vadlīniju un klīniskās prakses iespējamās nesakritības atklāšanai tika veidota tiešsaistē pieejama speciālistu aptauja. Mūsu pētījums sniedz svarīgu ieguldījumu trūkstošās zinātnes radīšanā.

Klīniskās vadlīnijas rekomendē vairākas pieejas KV primārā un sekundārā profilaksē¹¹. Primārās profilakses pasākumi ietver diētas un dzīvesveida faktorus, kā arī *H. pylori* infekcijas transmisijas mazināšanu, eradikāciju un potenciāli – arī vakcināciju^{12,13,14}. Lai papildinātu zināšanas par riska faktoru nozīmi Latvijas pacientu dati tika iekļauti plašā metaanalīzē StoP projekta (*Stomach Cancer Pooling Project*) ietvaros. Papildus aptaujas anketā ieguvām ieskatu speciālistu attieksmē attiecībā uz potenciālu *H. pylori* vakcināciju.

Galvenais kuņģa ne-kardijas adenokarcinomas attīstības iemesls ir *H. pylori* infekcija (~90% gadījumu)¹⁵, taču jaunāko pētījumu dati liecina, ka arī EBV ir nozīmīgs faktors. Audzēju genoma atlases 2014. gadā publicēja jaunu KV molekulāro klasifikāciju, kurā EBV pozitīvs KV tika aprakstīts kā atsevišķs apakštīps¹⁶. Mūsu pētījums apraksta tā klātbūtni Latvijas pacientu populācijā. Nozīmīgā atšķirība pacientu dzīvildzē atkārtoti apliecina nepieciešamību šo pacientu grupu analizēt atsevišķi dažādu ķīmijterapijas, mērķterapijas un imūnterapijas pētījumos.

Klīniski nozīmīgi ir atrast paaugstināta riska grupu, kam ļaundabīgas slimības attīstības iespēja ir augstāka, ņemot vērā, ka tikai 1-3% no indivīdiem, kas inficēti ar *H. pylori* mūža laikā attīstās KV¹⁷. Vairākos pētījumos ir noteikta ģeogrāfiska reģiona vai rases indivīdiem KV attīstībā nozīmīgās izmaiņas, kuras pēc tam potenciāli varētu pielietot skrīningā. Līdz ar plašās genoma asociācijas metodes izstrādi 2005. gadā, parādījās iespēja aprakstīt asociāciju starp dažādiem gēnu izmaiņu variantiem un slimības attīstības risku. Tā atklājot indivīdus, kuriem ir palielināts ne tikai KV, bet arī citu audzēju attīstības risks¹⁸. Mūsu pētījums pirmo reizi Eiropas populācijā aprakstīja gēnu PTGER4 un PSCA viena nukleotīda polimorfisma PTGER4, PSCA izmaiņu asociāciju ar KV.

Sekundārās profilakses mērķis ir agrīna priekšvēža stāvokļu (atrofija, intestināla metaplāzija, displāzija) vai audzēja atklāšana.¹¹ Eiropas Komisija nosaka stingrus kritērijus populācijas – skrīninga programmām. Tām ir jābūt uz pierādījumiem balstītām; ieguvumiem iedzīvotājam, jāpārsniedz iespējamās riskus; izmaksu efektīvām un tehniski īstenojamām. Ieteikumos uzsvērts, ka pamatā jāattīsta neinvazīvas vai maz invazīvas (asins paraugos izmeklēšanā bāzētas) metodes⁸. Viena no jaunām, neinvazīvām metodēm ir izelpas gaistošo organisko savienojumu analīze. To noteikšana izelpā aprakstīta dažādu slimību kontekstā, tajā skaitā audzēju^{19,20}. Līdz šim veikto pētījumu dati liecina, ka dažādu audzēju gadījumā, nav viena noteikta diagnostikai nozīmīga VOC (gaistošā organiskā savienojuma), bet gan to kopums. Pirms šīs daudzsološās metodes izmantošanas klīniskajā praksē, ir nepieciešams papildus dati par VOCs izcelsmi organismā, kā arī apstiprināt, līdz šim iegūtos rezultātus plašākā populācijā²⁰. Mūsu veiktajā pētījumā centāties iegūt un papildināt zināšanas par abiem jautājumiem: VOCs izcelsmi un diagnostisko potenciālu.

Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis: iegūstot jaunu zinātību, rast risinājumu kuņģa vēža radītā veselības sloga samazināšanai, īpašu uzmanību vēršot izelpas gaistošo marķieru diagnostikas iespēju izmantošanai.

Darba uzdevumi:

1. Iegūt informāciju par dažādu valstu speciālistu informētību un attieksmi saistībā ar KV prevencijas pasākumiem;
2. Veikt KV pacienta galveno riska faktoru savstarpējās saistības izpēti:
 - smēķēšanas un *H. pylori* infekcijas asociācija;
 - dzimuma un *H. pylori* infekcijas asociācija;
 - EBV izplatība KV pacientu grupā, pozitīvo un negatīvo pacientu klīnisko un patoloģisko raksturlielumu salīdzinājums;
 - viena nukleotīda polimorfisma gēnos PTGER4 un PSCA asociācijas ar KV izpēte Eiropas populācijā;
3. Iegūt jaunus datus saistībā ar gaistošo marķieru potenciālo izmantošanu KV agrīnā diagnostikā:
 - izvērtēt, vai audzēju audu izdalītie gaistošie marķieri ir atšķirīgi no tiem marķieriem, kurus izdala veselie audi;
 - izvērtēt izelpā epitēto gaistošo marķieru spektra atšķirības KV un kontroles grupas pacientiem.

Jautājumi un izvirzītās hipotēzes

Atbilstoši izvirzītajiem uzdevumiem tika izvirzītas sekojošās hipotēzes:

1. Speciālistu viedokļa apzināšanas jomā:
 - 1.1. klīniskās vadlīnijas rekomendē vairākas pieejas kuņģa vēža primārā un sekundārā profilaksē, tai skaitā *H. pylori* noteikšanu un eradikāciju, tomēr ikdienas praksē tās tiek realizētas nepilnīgi;

2. Riska faktoru izpētes jomā:
 - 2.1. pastāv asociācija starp smēķēšanu un *H.pylori* infekciju;
 - 2.2. pastāv asociācija starp *H. pylori* infekciju un dzimumu;
 - 2.3. pastāv atšķirība EBV pozitīvo un negatīvo pacientu grupās klīniskos, histoloģiskos raksturlielumus, kā arī pacientu dzīvildzē;
 - 2.4. pastāv atšķirība starp Āzijas un Eiropas populācijām viena nukleotīda polimorfismā gēnos PTGER4 un PSCA asociācijā ar KV;
3. Gaistošo biomarkķieru izpētes jomā:
 - 3.1. audzēju audi un normālie audi izdala atšķirīgus VOCs;
 - 3.2. kontroles grupas un KV pacientu izelpās ir atrodami atšķirīgi VOCs.

Pētījuma novitāte

1. Iegūti jauni dati, kuriem ir būtiska loma šī brīža situācijā, kad Eiropas Komisijas Padome vērtē iespējas ieviest visās Eiropas Savienības valstīs ar augstu un vidēju saslimstību ar kuņģa vēzi (kāda ir Latvija) populācijas līmeņa profilakses programmas.
2. Pirmo reizi Latvijas pacientu un kontroles grupu dati ir iekļauti plašos starptautiskos epidemioloģiskos pētījumos, vērtējot KV attīstības riska faktorus – *H. pylori* asociāciju ar dzimumu un smēķēšanu.
3. Pirmo reizi iegūti dati par KV saistības biežumu ar EBV Latvijā.
4. Pamatojoties uz Latvijas pacientu materiāla analīzi ir publicēts viens no nedaudzajiem ziņojumiem pasaulē, kurā atspoguļota EBV infekcijas lomas asociācija ar KV pacientu dzīvildzi.
5. Pētījuma ietvaros aprakstīta 5p13 un 8q24 hromosomu lokusu asociācija ar KV (otrais pētījums, kas apraksta šo hromosomu pārmaiņas Eiropā), pirmo reizi noteikti vairāki viena nukleotīda polimorfismi, kā arī pirmo reizi atspoguļota regulatora asociācija ar MOBAT7 gēnu.
6. Iegūti dati par gaistošiem savienojumiem, kurus izdala audzēja audi, kas ir viens no vissarežģītākajiem, kā arī literatūrā retāk aprakstītajiem gaistošo biomarkķieru pētījuma veidiem. Aprakstīti arī gaistošie organiskie savienojumi, kuri augstākā koncentrācijā sastopami smēķētājiem un *H. pylori* infekcijas gadījumā. Iegūtie dati eventuāli ļaus turpināt pētījumus par to lomu un ceļiem audzēja šūnu metabolismā.
7. Pacientu izelpā, kombinējot divas metodes: protonu pārnese reakcijas lidojuma laika noteikšanu ar masu spektrometriju, aprakstīti trīs līdz šim zināmi ar KV asociēti gaistošie biomarkķieri un 12 jauni. Iegūtie dati eventuāli ļaus turpināt pētījumus par to lomu KV diagnostikā.

Promocijas darba rezultātu aprobācija

Iegūtā zinātība izmantota starptautisko vadlīniju sagatavošanā, konkrēti – 2022. gada Venēcijas gastrīta starptautisko vadlīniju sagatavošanā (publikācija ir iesniegta).

Informācija par dalību zinātniskajos projektos:

1. “Apvārsnis 2020” projekts Informāciju tehnoloģiju jomā SNIFFPHONE (Smartphone for disease detection from exhaled breath), <https://www.sniffphone.eu/>;
2. StoP projekts (*Stomach Cancer Pooling Project*), <http://StoP-project.org/>;

3. “Apvārsnis 2020” ERANET projekts EuroNanoMed II nosaukumā VOLGACORE (Volatile markers in detection of gastric and colorectal neoplasia), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332213>

Zinātniskās publikācijas:

1. **Gasenko E.**, Leja M., Polaka I., Hegmane A., Murillo R., Bordin D., Link A., Kulju M., Mochalski P., Shani G., Malfertheiner P., Herrero R., Haick H. How do international gastric cancer prevention guidelines influence clinical practice globally? *European Journal of Cancer Prevention*, Volume 29, Issue 5, Pages 400 – 407, 2020 September 29, 2020. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000580. PMID: 32740165
https://journals.lww.com/eurjcancerprev/Abstract/2020/09000/How_do_international_gastric_cancer_prevention.4.aspx
2. **Gasenko, Evita**; Isajevs, Sergejs; Camargo, Maria Constanza; Offerhaus, George Johan A.; Polaka, Inese; Gulley, Margaret L.; Skapars, Roberts; Sivins, Armands; Kojalo, Ilona; Kirsners, Arnis; Santare, Daiga; Pavlova, Jelizaveta; Sjomina, Olga; Liepina, Elina; Tzivian, Liliana; Rabkin, Charles S.; Leja, Marcis, Clinicopathological characteristics of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in Latvia, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Volume 31, Issue 11, Pages 1328-1333, November 2019. PMID: 31569122, DOI: 10.1097/MEG.0000000000001521
https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2019/11000/Clinicopathological_characteristics_of.5.aspx
3. **Gasenko E.**, Hegmane A., Plate S., Zvirbule Z., Elsberga E., Sjomina O., Preinberga S., Skapars R., Pavlova J., Tzivian L. and Sivins A., Case Report: Epstein-Barr virus Positive Gastric Carcinoma, *Journal of Integrative Gastroenterology and Hepatology*, Volume 2, Number 1, Pages 145-151, ISSN: 2637 – 6954, April 1st 2019
<https://www.gratisoa.org/journals/index.php/IGH/article/view/1632>
4. Ana Ferro, Samantha Morais, Claudio Pelucchi, Nerea Fernández de Larrea, Manolis Kogevinas, Lizbeth López-Carrillo, Reza Malekzadeh, Shoichiro Tsugane, Gerson Shigueaki Hamada, Akihisa Hidaka, Raul Ulises Hernández-Ramírez, Malaquias López-Cervantes, David Zaridze, Dmitry Maximovitch, Farhad Pourfarzi, Zuo-Feng Zhang, Guo-Pei Yu, Mohammadreza Pakseresht, Weimin Ye, Huan Song, Marcis Leja, **Evita Gasenko**, Mohammad H. Derakhshan, Eva Negri, Carlo La Vecchia, Bárbara Peleteiro, Nuno Lunet, Sex differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: an individual participant data pooled analysis (StoP Project), *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Volume 31, Issue 5, Pages 593–598, May 2019, doi: 10.1097/MEG.0000000000001389
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30839435>
5. Ferro A., Morais S., Pelucchi C., Aragonés N., Kogevinas M., López-Carrillo L., Malekzadeh R., Tsugane S., Hamada G.S., Hidaka A., Hernández-Ramírez R.U., López-Cervantes M., Zaridze D., Maximovitch D., Pourfarzi F., Zhang Z.F., Yu G.P., Pakseresht M., Ye W., Plymoth A., Leja M., **Gasenko E.**, Derakhshan M.H., Negri E., La Vecchia C., Peleteiro B., Lunet N., Smoking and *Helicobacter pylori*

- infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project), *European Journal of Cancer Prevention*, Volume 28, Issue 5, Pages 390 – 396.; doi:10.1097/CEJ.0000000000000471. PMID 30272597, September 28, 2019 https://journals.lww.com/eurjcancerprev/Abstract/2019/09000/Smoking_and_Helicobacter_pylori_infection_an.2.aspx
6. Samantha Morais, Barbara Peleteiro, Natalia Araujo, Reza Malekzadeh, Weimin Ye, Amelie Plymoth, Shoichiro Tsugane, Akihisa Hidaka, Gerson Shigueaki Hamada, Lizbeth Lopez-Carrillo, David Zaridze, Dmitry Maximovich, Nuria Aragonés, Gemma Castano-Vinyals, Mohammadreza Pakseresht, Raul Ulises Hernandez-Ramírez, Malaquias Lopez-Cervantes, Marcis Leja, **Evita Gasenko**, Farhad Pourfarzi, Zuo-Feng Zhang, Guo-Pei Yu, Mohammad H. Derakhshan, Claudio Pelucchi, Eva Negri, Carlo La Vecchia, and Nuno Lunet, Identifying the Profile of *Helicobacter pylori*-Negative Gastric Cancers: A Case-Only Analysis within the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project; *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, January 2022; 31:200-9, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0402; <https://cebp.aacrjournals.org/content/31/1/200>
 7. Samantha Morais, Adriana Costa, Gabriela Albuquerque, Natália Araújo, Shoichiro Tsugane, Akihisa Hidaka, Gerson Shigueaki Hamada, Weimin Ye, Amelie Plymoth, Marcis Leja, **Evita Gasenko**, David Zaridze, Dmitry Maximovich, Reza Malekzadeh, Mohammad H. Derakhshan, Claudio Pelucchi, Eva Negri, M. Constanza Camargo, Maria Paula Curado, Jesus Vioque, Zuo-Feng Zhang, Carlo La Vecchia, Paolo Boffetta, Nuno Lunet, “True” *Helicobacter pylori* infection and non-cardia gastric cancer: A pooled analysis within the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project, *Helicobacter*, 2022 Jun;27(3):e12883. doi: 10.1111/hel.12883. Epub 2022 Mar 2. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hel.12883>
 8. Sophie K. M. Heinrichs, Timo Hess, Jessica Becker, Lutz Hamann, Yogesh K. Vashist, Katja Butterbach, Thomas Schmidt, Hakan Alakus, Iurii Krasniuk, Aksana Höblinger, Philipp Lingohr, Monika Ludwig, Alexander F. Hagel, Claus W. Schildberg, Lothar Veits, Ugne Gyvyte, Katharina Weise, Vitalia Schüller, Anne C. Böhmer, Julia Schröder, Jan Gehlen, Nicole Kreuser, Sebastian Hofer, Hauke Lang, Florian Lordick, Peter Malfertheiner, Markus Moehler, Oliver Pech, Nikolaos Vassos, Ernst Rodermann, Jakob R. Izbicki, Martin Kruschewski, Katja Ott, Ralf R. Schumann, Michael Vieth, Elisabeth Mangold, **Evita Gasenko**, Limas Kupcinkas, Hermann Brenner, Peter Grimminger, Luis Bujanda, Federico Sopena, Jesús Espinel, Concha Thomson, Ángeles Pérez-Aísa, Rafael Campo, Fernando Geijo, Daniela Collette, Christiane Bruns, Katharina Messerle, Ines Gockel, Markus M. Nöthen, Hans Lippert, Karsten Ridwelski, Angel Lanás, Gisela Keller, Michael Knapp, Marcis Leja, Juozas Kupcinkas, Maria A. García-González, Marino Venerito, Johannes Schumacher, Evidence for *PTGER4*, *PSCA*, and *MBOAT7* as risk genes for gastric cancer on the genome and transcriptome level, *Cancer Medicine*, Volume 7, Issue 10, Pages 5057 – 5065, October 2018 <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1719>
 9. Inese Polaka, **Evita Gašenko**, Orna Barash, Hossam Haick, Marcis Leja, Constructing Interpretable Classifiers to Diagnose Gastric Cancer Based on Breath

Tests, Procedia Computer Science, Volume 104, Pages 279–285, ISSN 1877-0509, February 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2017.01.136>

10. Pawel Mochalski, Marcis Leja, **Evita Gasenko**, Roberts Skapars, Daiga Santare, Armands Sivins, Dan Erik Aronsson, Clemens Ager, Carsten Jaeschke, Gidi Shani, *Ex vivo* emission of volatile organic compounds from gastric cancer and non-cancerous tissue, Journal of Breath Research, Volume 12, Number 4, Pages 1-15, July 30, 2018, <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aacbf6>
11. Y. Y. Broza, S. Khatib, A. Gharra, A. Krilaviciute, H. Amal, I. Polaka, S. Parshutin, I. Kikuste, **E. Gasenko**, R. Skapars, H. Brenner, M. Leja, H. Haick, Screening for gastric cancer using exhaled breath samples, British Journal of Surgery, Volume 106, Issue 9, Pages 1122-1125, July 1st 2019. <https://doi.org/10.1002/bjs.11294>
12. Pawel Mochalski, Gregory Shuster, Marcis Leja, Karl Unterkofler, Carsten Jaeschke, Roberts Skapars, **Evita Gasenko**, Inese Polaka, Edgars Vasiljevs, Gidi Shani, Jan Mitrovics, ChriStoPher A Mayhew and Hossam Haick, Non-contact breath sampling for sensor-based breath analysis, Journal of Breath Research, Volume 13, Number 3, Pages 1 – 10, April 1st 2019, <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab0b8d>

Dalība zinātniskos semināros un konferencēs:

1. “WP6 and questioner discussion”, prezentācija, Sniffphone (Horizon 2020) valdes un pētījuma dalībnieku seminārs, Minhene, Vācija, 12.–13.10.2015.
2. „Smartphone for disease detection from exhaled breath: brief Project overview, Horizon 2020”, postera prezentācijas “Programma Apvārsnis 2020 Latvijā” – sasniegtais un iespējas, Latvijas Universitāte, Rīga, Latvija, 10.12.2015.;
3. „Smartphone for disease detection from exhaled breath: brief Project overview, Horizon 2020”, postera prezentācija “Gaistošo savienojumu analīze medicīnā, metabolomika”, Latvijas Zinātņu akadēmija, Rīga, Latvija 5.02.2016.;
4. „Smartphone for disease detection from exhaled breath: brief Project overview, Horizon 2020”, postera prezentācija Latvijas Universitātes 74. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija 19.02.2016.;
5. “Volatile markers in detection of gastric and colorectal neoplasia (Volgacore project)”, postera prezentācija, Ieva Lašina, līdzautors Evita Gašenko, Latvijas Universitātes 74. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija 19.02.2016.;
6. “Gastric cancer screening questionnaire, preliminary results”, postera prezentācija, Latvijas Universitātes 74. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, 19.02. 2016.;
7. “Gastric cancer risk reduction questionnaire” prezentācija, Dmitry Bordin, līdzautori Evita Gašenko un Mārcis Leja, 42. zinātniskā sesija „Uz pierādījumiem balstīta medicīna klīniskajā praksē”, Maskava, Krievijas Federācija 3.03.2016.;
8. “Sniffphone project questionnaire preliminary results”, prezentācija, Mārcis Leja, līdzautors Evita Gašenko, Healthy Stomach Initiative, Sandiēgo, ASV, 22.05.2016.;
9. “Expert opinion on the gastric cancer prevention possibilities – the preliminary results of the Sniffphone project international web-based questionnaire”, Gastric Cancer Prevention Working Group meeting, prezentācija, Rīga, Latvija, Latvijas Universitāte; 25.–26.08.2016.;

10. "Pan-European Registry and a global survey on *H. pylori* management" Mārcis Leja, līdzautors Evita Gašenko, VII International Symposium of *H.pylori* infection and Gastric Cancer, Kartahena, Spānija, 11.09.2016.;
11. "Conceptions on gastric cancer prevention: the results from a global web-based survey of specialists", European Helicobacter and Microbiota study group XXIXth International Workshop, postera prezentācija, Magdenburga, Vācija, 15.–17.09.2016.;
12. "How do international gastric cancer prevention guidelines reflect to clinical practice globally?" postera prezentācija, United European Gastroenterology Week, Vīne, Austrija, 15.–19.10.2016.;
13. "Volatile organic compound emission comparison in gastric cancer and non-cancerous tissue – preliminary results" postera prezentācija, Pawel Mochalski, līdzautors Evita Gašenko, Latvijas Universitātes 75. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija, 24.02.2017.;
14. „Specialists’ viewpoints on gastric cancer prevention and screening” postera prezentācija, Mārcis Leja, līdzautors Evita Gasenko, 12. Starptautiskais kuņģa vēža congress, Pekina, Ķīna, 20.–23.04.2017.;
15. „Volatile organic compound emission from gastric cancer tissue – the preliminary results” postera prezentācija, Pawel Mochalski, līdzautors Evita Gašenko, 12. Starptautiskais kuņģa vēža kongress, Pekina, Ķīna, 20.–23.04.2017.;
16. "Characteristics of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer in Latvia", postera prezentācija, European Helicobacter and Microbiota Study Group, XXXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer, Bordo, Francija, 7. -9.09.2017.;
17. "GastroPanel performance in Caucasian patients with gastric cancer", postera prezentācija, Jeļizaveta Pavlova, līdzautors Evita Gašenko, European Helicobacter and Microbiota Study Group, XXXth International Workshop on Helicobacter and Microbiota in Inflammation and Cancer, Bordo, Francija, 7. – 9.09.2017.;
18. "Gastric cancer prevention and screening – do we need it (specialist view-point)?" prezentācija, Gastric Cancer Forum, Unmet needs and new developments in gastric cancer-related mortality prevention, Latvijas Universitātes un Microsoft Inovāciju centrs, Rīga, Latvija, 21.02.2018.;
19. "Epidemiology of Gastric Cancer in Latvian Population", prezentācija, Jeļizaveta Pavlova, līdzautors Evita Gašenko, Latvijas Universitātes 76. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija, 23.02.2018.;
20. "Characteristics of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer in Latvia" prezentācija, Latvijas Universitātes 76. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija, 23.02.2018.;
21. "Gastropanel Results in Caucasian Patients with Gastric Cancer" prezentācija Jeļizaveta Pavlova, līdzautors Evita Gašenko, Latvijas Universitātes 76. zinātniskās konferences medicīnas sekcija, Rīga, Latvija, 23.02.2018.;
22. "Epstein Barr virus (EBV) and *Helicobacter pylori* immunoproteomic profiles in patients with EBV-positive and -negative gastric cancer" postera prezentācija,

- Lusheng Song, līdzautors Evita Gašenko, Digestive Disease Week, Walter E. Washington Convention Center, Vašingtona, ASV, 2.–5.06.2018.;
23. “Volatile organic compounds released by gastric cancer and non-cancerous tissues: an ex vivo approach”, postera prezentācija, J.P. Smith, līdzautors Evita Gašenko, Breath Summit, Māstrihta, Nīderlande, 17.–20.06.2018.;
 24. “Case report: Patient with advanced gastric cancer”, prezentācija, Mārcis Leja, līdzautors Evita Gašenko, EAGEN tālākizglītības kursi, Maskava, Krievija, 27.02.2019.;
 25. “Current trends in gastric cancer diagnosis and treatment: systemic therapy” prezentācija, Rīgas Stradiņa universitāte, Rīga, Latvija, 22.03.2019.;
 26. “Gastric cancer prevention and volatile markers diagnostic feasibility study” prezentācija, Onkologu-ķīmijterapiu 10 gadu jubilejas pasākums, Rīga, Latvija, 10.12.2019.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai tika saņemtas Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu ētikas komitejas atļaujas. Atbilstoši darba nodaļām:

1. Medicīnas profesionāļu un skrīninga speciālistu aptauja.

Pētījuma nosaukums: Medicīnas profesionāļu un skrīninga speciālistu aptauja par nepieciešamajiem uzlabojumiem vēža skrīningā, īpaši uzmanību veltot kuņģa vēzim.

Nr. 14-A/15, 06.08.2015. Pielikums Nr1.

2. Kuņģa vēža pacientu datu apkopošana.

Pētījuma nosaukums: Kuņģa vēža datu apkopošanas projekts STOP Latvijā

Nr. 11-A/15, 06.08.2015. Pielikums Nr3.

Parakstīts datu nosūtīšanas un izmantošanas konfidencialitātes līgums ar Milānas institūtu “Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri”. 29.05.2015. Pielikums Nr4.

3. Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai.

Pētījuma nosaukums: Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai.

Nr. 4-A/11, 26.10.2011. Pielikums Nr6.

Pētījuma nosaukums: Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai (papildinājums pētījuma protokolam, atzinums 4-A/11).

Nr. 31-A/15, 05.11.2015. Pielikums Nr7.

Saņemta piekrišana akadēmiskā pētījuma veikšanai “Rīgas Austrumu Klīniskā Universitātes slimnīcā” – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslimšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai

Nr.A1/1.1-07/16/172, 26.01.2016. Pielikums Nr8.

Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju atbilstoši labas klīniskās prakses nolikumam. Visi pētījumā iesaistītie pacienti ir parakstījuši informētās piekrišanas formu divos eksemplāros, no kuriem viens eksemplārs glabājas pie pacienta, bet otrs Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūtā.

Personīgais ieguldījums

1. Speciālistu informētības analīze par KV profilakses iespējām un gatavību ieviest tās praksē: piedalīšanās aptaujas anketas validācijas procesā; piedalīšanās uzaicinājumu (pirmreizēju un atkārtotu) izsūtīšanā mērķa speciālistu grupām un saņemto atbilžu no dažādām pasaules valstīm monitoringā; rezultātu apkopošana; statistiskā analīze; publikācijas gatavošana; rezultātu aprobācija zinātniskās konferencēs un semināros.

2. Kuņģa vēža riska faktoru lomas analīzē: Latvijas Universitātes Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta biobankas datu papildināšana no pieejamās medicīniskās dokumentācijas; klīnisko datu pārbaude, kodēšana, komunikācija un sadarbība ar patoloģiem histoloģisko datu pārbaudi un papildināšanu; ētikas pieteikuma sagatavošana; kodēto datu apvienošana tabulās, tulkošana, iekļaušana StoP projektā un apakšprojektu analīzei citām zinātnieku grupām; piedalīšanās StoP konsorcijsapulcēs, datu apspriešana; EBV lomas izpēte kuņģa vēža pacientiem: tēmas izstrāde, datu apkopošana, publikāciju sagatavošana, rezultātu aprobācija zinātniskās konferencēs un semināros.

3. Gaistošo marķieru analīze KV pacientu un atbilstošā kontroles grupā:

Latvijas Universitātes Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta biobankas datu papildināšana no pieejamās medicīniskās dokumentācijas, darbs ar pacientiem – jaunu pacientu datu iekļaušana biobankā; klīnisko datu pārbaude; ētikas pieteikuma sagatavošana; elptestu veikšanas protokola apraksta un fotodokumentācijas sagatavošana; pacientu aktīva aicināšana piedalīties pētījumā, pētījuma mērķu skaidrošana; komunikācija ar presi, tēmas aktualizēšana: intervija avīzē “Diena”, īsa informācija TV3 ziņās; rezultātu aprobācija zinātniskās konferencēs un semināros.

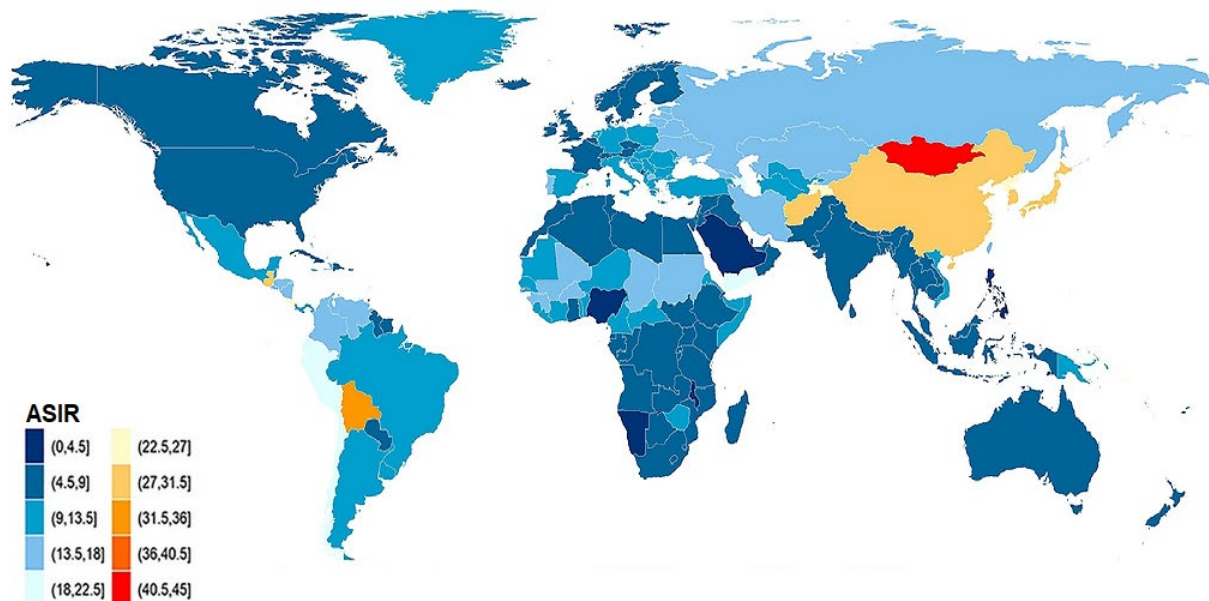
1. Literatūras apskats

1.1. Kuņģa vēža epidemioloģija

1.1.1. Pasaules dati

Ļaundabīgie audzēji ir viens no galvenajiem mirstības cēloņiem un šķērslis iedzīvotāju dzīves garuma pieaugumam. Atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas datiem 2019. gadā vēzis ieņēma pirmo vai otro vietu nāves cēloņu grupā, vecumā līdz 70 gadiem 112 no 183 valstīs, un trešo vai ceturto vietu vēl 23 valstīs. Kopumā saslimstība un mirstība ar ļaundabīgiem audzējiem palielinās visā pasaulē, kas atspoguļo populācijas pieaugumu, novecošanu un riska faktoru izplatību³.

KV bija piektais biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs un ceturtais ar audzējiem saistīto nāves cēloņu grupā pasaulē 2020. gadā^{3,21}. Ik gadu tiek atklāti ~ 1,1 miljons jaunu gadījumu (5,6% no visiem audzējiem)⁵, un ~ 770 000 cilvēki mirst no šīs slimības (7,7% no visiem ar audzējiem saistītiem nāves gadījumiem)^{3,5}. Kopējie 2019. gada abu dzimumu KV vecuma standartizētie incidences (ASIR) rādītāji ir parādīti 1. attēlā.



1. attēls. Kuņģa vēža vecuma standartizētie incidences rādītāji uz 100 000 iedzīvotāju abiem dzimumiem 2019. gadā⁵

Vīriešiem novēroja divreiz biežāku saslimstību ar KV, salīdzinot ar sievietēm. Vidējie ASIR pasaulē bija atbilstoši 15,8 vīriešiem un 7,0 sievietēm uz 100 000 iedzīvotāju. Šī dzimumu atšķirība saglabājas dažādās pasaules valstīs. Saslimstības un mirstības rādītāji nozīmīgi atšķirās arī dažādos pasaules reģionos. Visaugstākā tā bija Āzijas valstīs. Ķīnā apstiprināto KV gadījumu skaits sastādīja 40% no visas pasaules¹⁰.

Septiņās valstīs 2020. gadā KV ieņēma pirmo vietu ļaundabīgo audzēju grupā. Tās bija: Irānā, Afganistānā, Turkmenistānā, Uzbekistānā, Tadžikistānā, Kirgizstānā un Butānā. Salīdzinoši zemi rādītāji bija reģistrēti Ziemeļamerikā, Ziemeļeiropā un vairumā Āfrikas reģionu⁷.

Izvērtējot saslimstību atbilstoši tautas attīstības indeksam (human development index – HDI), secināts, ka vidējās saslimstības rādītāji ir lielāki ļoti augsta, augsta vs vidēja, zema HDI reģionos. Attiecīgi vīriešiem 20 vs 6,6 un sievietēm 8,6 vs 3,6 uz 100 000 iedzīvotāju².

Kaut gan ASIR un mirstība divdesmitā gadsimta otrajā pusē vairumā populāciju samazinājās^{4,5}, jaunākajos datos iezīmējas tendence – kardijas rajona audzēju pieaugums cilvēkiem zem 50 gadu vecuma zema riska reģionos⁴. Apgalvojumu, ka šobrīd un tuvākajā nākotnē KV saglabās nozīmīgu vietu veselības aprūpes problēmu vidū^{1,2}, apliecina arī GLOBCAN 2040 publicētais teorētiskais nākotnes redzējums. Tajā aprakstīti divi scenāriji. Pirmais – KV gadījumu biežumam pieaugot par 2%, pacientu skaits palielināsies no 1.09 līdz 1.77 miljoniem. Otrais – KV gadījumu skaitam samazinoties par 2% (aprēķinot pieņemts, ka iedzīvotāju skaits un dzīves ilgums nākotnē pieaugs)⁶, arī vēros pieaugumu no 1.09 līdz 1.18 miljoniem, salīdzinot 2020. ar 2040. gadu⁴.

Neraugoties uz nelielu KV pacientu vecuma standartizēto dzīvildzes pieaugumu (piecu gadu dzīvildze visām stadijām kopā 2007.–2011. gadā bija 38,3%; 2012.–2016. gadā – 40,6% un 2017.–2021. gadā – 42,9%), tā saglabājas zema. Izplatīta audzēja gadījumā vidējie rādītāji ir tikai ap 10%^{22,23}.

1.1.2. Latvijas dati

Saslimstība pēdējo 20 gadu laikā Latvijā ar KV ir nedaudz mazinājusies. Laika periodā no 1993.–1997. ik gadu tika reģistrēti 758 primārie KV pacienti, 2013. gadā tie bija 590, 2017. gadā – 531. Par 2018. un 2019. gadu ir pieejami provizorisks dati attiecīgi pacientu skaits: 472 un 397 (skat. 1. tabulu)^{24–28}.

1. tabula. Pirmreizēji reģistrēto kuņģa vēža gadījumu skaits

Gads	Gadījumu skaits
1993.–1997.	vidēji 758 gadā
1998.–2002.	vidēji 682 gadā
2004.–2007.	vidēji 681 gadā
2010.	603
2011.	538
2012.	569
2013.	590
2014.	549
2015.	587
2016.	545
2017.	531
2018.*	472
2019.*	397

* Dati par 2018. un 2019. gadu ir provizorisks.

Jāatzīmē, ka kopš 1993. gada ir mainījusies demogrāfiskā situācija un sarucis Latvijas iedzīvotāju skaits no 2,56 miljoniem līdz 2019. gadā – 1.9 miljonam. Tādēļ precīzākai tendenču izvērtēšanai ir apkopots ASIR un absolūto gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju (skat. 2. un 3. tabulu)^{24–28}.

2. tabula. Pirmreizēji reģistrēto kuņģa vēža gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā

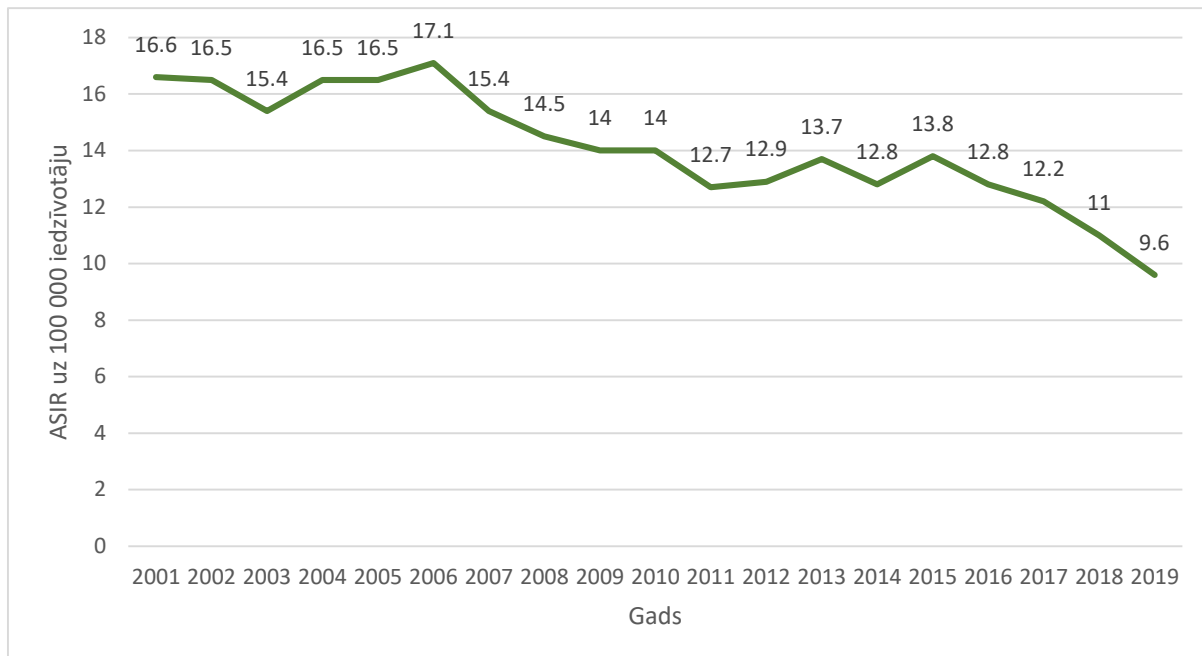
Gads	Vīrieši	Sievietes	Absolūtais skaits uz 100 000 iedzīvotāju	ASIR uz 100 000 iedzīvotāju
2010.	35,4	23,1	28,7	14
2011.	31,1	21,9	26,1	12,7
2012.	33,3	23,5	28	12,9
2013.	38,5	21,5	29,3	13,7
2014.	33	22,9	27,5	12,8
2015.	35,4	24,9	29,7	13,8
2016.	34,2	22,4	27,8	12,8
2017.	33	22,5	27,3	12,2
2018.	29,3	20,4	24,5*	11*
2019.	24,2	17,8	20,7*	9,6*

* Dati par 2018. un 2019. gadu ir provizoriski.

3. tabula. Pirmreizēji diagnosticētu, vecuma standartizētu (ASIR) kuņģa vēža gadījumu skaits uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā

Gads	ASIR uz 100 000 iedzīvotāju
2001	16,6
2002	16,5
2003	15,4
2004	16,5
2005	16,5
2006	17,1
2007	15,4
2008	14,5
2009	14

ASIR ir izvēlēts precīzāks parametrs, lai salīdzinātu dažādas populācijas, kas atšķiras pēc vecuma struktūras. Tabulas dati apliecina tā mazināšanos Latvijā laika periodā no 2001. līdz 2019. gadam (izņemot 2006. gadu, kad vēroja nelielu pieaugumu). Lielākais samazinājums bija laika periodā no 2010. uz 2011. gadu (no 14 līdz 12,7), pēc kura rādītājs stabilizējās. Dati par 2018. un 2019. gadu ir provizoriski. Tas grafiski parādīts 2. attēlā.



2. attēls. Pirmreizēji noteiktais, vecuma standartizētais kuņģa vēža gadījumu skaits (ASIR) uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā laika periodā no 2001.–2019. gadam

Lai atspoguļotu saslimstību ar KV Latvijā tika izmantoti Slimību profilakses un kontroles centra sniegtie dati IARC (The International Agency for Research on Cancer)^{24–27} un Veselības statistikas datubāzes²⁸ mājaslapā pieejamā informācija.

Pēc ASIR valstis iedala augsta, vidēja un zema riska. Augsta riska reģions tiek definēts, kā apvidus ar $ASIR \geq 20$ gadījumi, vidēja riska $ASIR \geq 10$ un < 20 un zema riska reģions $ASIR < 10$ uz 100 000 iedzīvotāju²⁹ (skat. 1. attēlu). Latvija pēc ASIR pieder vidēja riska reģionam²⁸.

Latvijā statistika septiņu gadu laikā nav būtiski mainījusies attiecībā uz agrīni diagnosticētiem audzējiem. I un II stadijā diagnosticē aptuveni ceturto daļu pacientu (2010. gadā 25,1% un 2017. gadā 24,4%). Lokāli izplatīto gadījumu skaits (III stadija) ir nedaudz pieaudzi (2010. gadā 17,9% līdz 2017. gadā 22,1%). Mazinājies ir IV stadijas pacientu skaits (2010. gadā 42,8% līdz 2017. gadā 22,7%). Negatīva tendence vērojama gadījumu pieaugumam, kad nav zināma audzēja stadija (2010. gadā 14,2% līdz 2017. gadā 20,7%)²⁸. Pilns datu izklāsts parādīts 4. tabulā.

4. tabula. Kuņģa vēža gadījumu sadalījums pa stadijām Latvijā laika periodā no 2010. – 2017. gadam

Gads	Skaitis, absolūtie skaitļi					Procentuāli, %				
	Stadija					I	II	III	IV	Bez precizējuma
	I	II	III	IV	Bez precizējuma					
2010.	48	83	93	223	74	9,2	15,9	17,9	42,8	14,2
2011.	62	52	98	209	67	12,7	10,6	20,0	42,7	13,7
2012.	58	70	107	207	69	11,3	13,7	20,9	40,4	13,5
2013.	52	78	116	213	82	9,6	14,4	21,4	39,4	15,2
2014.	69	85	101	179	74	13,6	16,7	19,9	35,2	14,6
2015.	58	87	107	203	116	10,2	15,2	18,7	35,6	20,3
2016.	61	87	121	170	87	11,6	16,5	23,0	32,3	16,5
2017.	63	63	114	169	107	12,2	12,2	22,1	32,7	20,7

Piecu gadu dzīvildzes rādītājiem kopumā no 2005. līdz 2020. gadam ir tendence pieaugt. To visizteiktāk vēro I stadijas pacientiem (no 65% līdz 81%), pieaugums ir arī III stadijā (no 13,8% līdz 24,3%). Dzīvildzes rādītāji ir praktiski nemainīgi II un IV stadijā, bet mazinās pacientiem, kuriem tā nav precizēta²⁸. Pilns datu izklāsts parādīts 5. tabulā.

5. tabula. Piecu gadu dzīvildzes rādītāji kuņģa vēža pacientiem Latvijā

Gadi	Piecu gadu dzīvildze, %					
	I	II	III	IV	Bez precizējuma	Kopā
2005.– 2010.	65	42,7	13,8	2,5	22,9	18,6
2010.– 2015.	64,6	41	19,4	3,6	23	20,7
2015.– 2020.	81	41,4	24,3	3,4	13,8	23,1

1.2. Kuņģa vēža klasifikācija

Vairāk nekā 90% kuņģa audzēju ir adenokarcinomas. Tās gan no fenotipa (histoloģiski), gan genotipa (gēnu, hromosomu un epiģenētiskās izmaiņas), gan klīniskās norises viedokļa ir heterogēna slimība^{30,31}.

1.2.1. Pēc anatomiskās lokalizācijas kuņģī

Atbilstoši Starptautiskās slimību un ar to saistīto veselības problēmu statistiskajam klasifikatoram (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition, ICD-10, 2017) – kuņģa ļaundabīgo audzēju kodi ir:

C16.0 kardijs – kuņģa mute, kardijs ieeja, kardijs un barības vada savienojums, kuņģa un barības vada savienojums, barības vads un kuņģis;

C16.1 kuņģa dibens – *fundus ventriculi*;

C16.2 kuņģa ķermenis – *corpus ventriculi*;

C16.3 vārtnieka ieeja – *antrum pylori*; kuņģa ieeja – *antrum ventriculi*;

C16.4 vārtnieks – *pylorus*, iedala prepiloriskā daļā – *pars prepylorica* un vārtnieka kanālā – *canalis pylori*;

C16.5 kuņģa mazais loks;

C16.6 kuņģa lielais loks;

C16.8 – kuņģa audu plašs bojājums;

C16.9 – kuņģis, bez precizējuma³².

Pēc anatomiskā audzēja lokalizācija kuņģī tos iedala: proksimālos, distālos un audzējos, kas ietver vairākas kuņģa daļas vai neprecizētos. Atbilstoši iepriekš aprakstītajiem kodiem proksimālam atbilst kodi: C16.0-C16.2 un C16.5-C16.6; distālam C16.3 un C16.4 un audzēji, kas ietver vairākas kuņģa daļas vai neprecizētas lokalizācija C16.8-C16.9³³.

Cits anatomiskais iedalījums izšķir: augšējās trešdaļas (C16.0 un C16.1), vidējās trešdaļas (C16.2) un apakšējās trešdaļas (C16.4 un C16.3) audzējus. Audzēja atrašanās vieta ir tur, kur atrodas tā pamatmasa.

1.2.2. Makroskopiskā klasifikācija

Makroskopiski agrīnam KV ir vairāki iedalījumi. Tos apraksta kā audzējus ar izvirzījumu (protrudējošus, I tips), virspusējus (piepaceltus, plakanus, zem pārējās virsmas līmeņa, II tips) un ar padziļinājumu (III tips).

Pēc Borrmann klasifikācijas izšķir četrus apakštipus: I tips – polipoīds bez izcūlojuma uz platas pamatnes; II tips – izcūlojis ar piepaceltām, asām robežām; III tips – izcūlojis ar difūzu infiltrāciju pamatnē; IV tips – difūza kuņģa sienas infiltrācija un sabiezējums. Borrmann klasifikācijai ir arī prognostiskā nozīme. No minētajiem IV apakštipam sliktākie dzīvildzes rādītāji³¹.

1.2.3. Histoloģiskā klasifikācija

KV histoloģiskajam izvērtējumam ir vairākas klasifikācijas. Divas no plašāk izmantotajām ir Lauren un Pasaules Veselības organizācijas. Pēc Lauren KV iedala intestinālā, difūzā, jauktā un nenoteiktā tipā. Kopš tās publicēšanas bija aprakstīti vairāki audzēju apakštipi, kuri neatbilst minētajām kategorijām. Precīzāks sadalījums ir Pasaules Veselības organizācijas apkopotajās kategorijās. Tās savukārt tiek kritizētas kā sarežģītas, atsevišķi apakštipi ļoti reti sastopami, kā arī pretrunīgiem datiem par prognostisko nozīmi^{30,31}.

Pasaules Veselības organizācijas kuņģa epiteloīdo audzēju apakštipu apkopojums (2019. gads) ir apkopots 6. tabulā, adenokarcinomu iedalījums pirmajā rindā^{30,34}.

6. tabula. Pasaules Veselības organizācijas kuņģa epiteliālo audzēju iedalījums, 2019. gads

Adenokarcinoma	Tubulāra adenokarcinoma Parietālo šūnu karcinoma Jauktu apakštipu adenokarcinoma Papillāra adenokarcinoma Mikropapillāra Mukoepidermoīda karcinoma Mucinoza adenokarcinoma Gredzenveida šūnu karcinoma Mazasaistīta karcinoma Medullāra karcinoma ar limfoīdu stromu Hepatoīda adenokarcinoma Paneta šūnu karcinoma
Plakanšūnu karcinoma	
Adenoskvamoza karcinoma	Lielo šūnu karcinoma ar rabdoīdu fenotipu Pleomorfa karcinoma Sarkomatoīda karcinoma Karcinoma ar osteoklastiem līdzīgām gigantiskām šūnām
Gastroblastoma	
Neuroendokrīnie audzēji	Tiek iedalīti pēc diferenciācijas pakāpes: I, II, II Gastrinoma Somatostatinoma Enterohromofīno šūnu karcinoīds Enterohromofīnām šūnām līdzīgo šūnu ļaundabīgs karcinoīds
Neuroendokrīna karcinoma	Lielo šūnu neuroendokrīna karcinoma Mazo šūnu neuroendokrīna karcinoma
Jaukta neuroendokrīna-neneuroendokrīna neoplāzija	

1.2.4. TNM klasifikācija

Klīnikā visbiežāk lietotā un prognostiski nozīmīgākā ir audzēju TNM klasifikācija. Darba tapšanas laikā spēkā bija AJCC (American Joint Committee on Cancer) 7-tais pārskats³⁵. Apkopotā veidā tā atspoguļota 7. tabulā.

7. tabula. AJCC TNM klasifikācija 7-tais pārskats³⁵

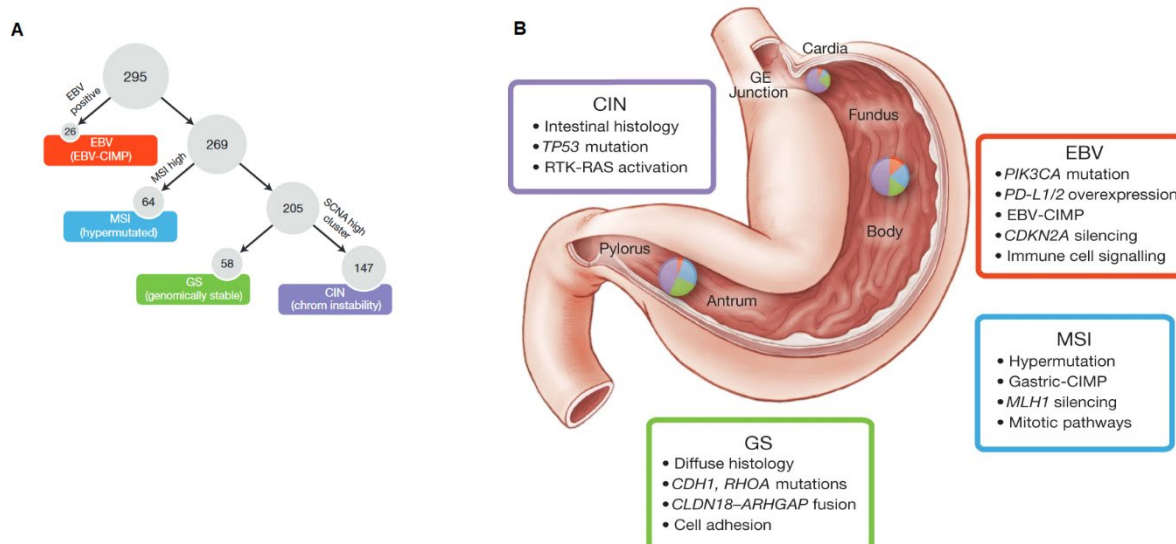
Stadija	T	N	M
0 stadija	T <i>in situ</i>	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	T jebkurš	N jebkurš	M1

Lietotie apzīmējumi: kategorija T – primārā audzēja izplatība, N – reģionālie limfmezgli, M – attālās metastāzes.

1.2.5. Ģenētiskā klasifikācija

Pēdējā desmitgadē ir bijuši vairāki mēģinājumi izveidot klasifikācijas sistēmu, kas aprakstītu KV šūnu molekulārās pārmaiņas. Viena no visaptverošākajām ir 2014. gadā Audzēja genoma atlasa (The Cancer Genome Atlas – TCGA) publicētā. Tā analizēja genoma izmaiņas 295 kuņģa adenokarcinomas audu paraugos, secinot, ka audžņus var iedalīti četros apakštipos:

- 1) Epšteina-Barra vīrusa pozitīvie (EBV pozitīvie 8.8%);
- 2) mikrosatelītu nestabilie (microsatellite instability – MSI 21.7%);
- 3) hromosomāli nestabilie (chromosomal instability – CIN 49.8%);
- 4) ģenētiski stabilie (genomically stable – GS 19.7%) – skat. 3. attēlu¹⁶.



3. attēls. Audzēja genoma atlasa molekulārā kuņģa vēža klasifikācija

A – audzēju klasifikācijas soļi un gadījumu skaits katrā no grupām; B – shematisks nozīmīgāko raksturlielumu apkopojums pa apakštīpiem un proporcionāli sastopamības biežums (aplveida diagrammas) dažādās kuņģa daļās

Ieskatam tiks sniegts TCGA apakštīpu raksturojums:

1. EBV pozitīvais apakštīps raksturojas ar augstu EBV slodzi, izteiktu DNS promoteru rajonu hipermetilāciju (tajā skaitā ciklīna atkarīgās kināzes inhibitora 2A – *CDKN2A* (cyclin dependent kinase inhibitor 2A) promotera hipermetilāciju), biežu gēna, kas sniedz norādes par p110 olbaltumvielas veidošanu – *PIK3CA* (provides instructions for making the p110 alpha protein, 80%), AT-bagātīgu interaktīvu domēns – *ARID* (AT-rich interactive domain, 55%) un *BCOR* (*BCL6* gēna korepresors – *BCL6* corepressor, 23%) gēnu mutāciju, amplifikāciju 9p24.1 lokusā (15%), kas satur *JAK2* (Janus kināze 2), *PD-L1* (programmētās nāves ligands 1) un *PD-L2* (programmētās nāves ligands 2) gēnu kodējošos reģionus. Visvairāk sastopami kuņģa ķermeņa daļā (62%) un vīriešiem (81%);

2. Mikrosatelītu nestabilais apakštīps raksturojas ar hipermetētu genomu un DNS hipermetilāciju (tajā skaitā *MLH1* (DNS nesaderību labošanas olbaltumvielas *Mlh1* – DNA mismatch repair protein *Mlh1*) promotera hipermetilāciju), mutācijām *PIK3CA*, *EGFR* (epidermālā augšanas faktora receptora – epidermal growth factor receptor), *ERBB2* (Erb-B2 receptora tirozīna kināze 2 – Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2), *ERBB3* (Erb-B3 receptora tirozīna kināze 3 – Erb-B3 Receptor Tyrosine Kinase 3) gēnos. Tie biežāk diagnosticēti gados vecākiem pacientiem (vidējais vecums 72 gadi) un nedaudz biežāk sievietēm (56%);

3. Ģenētiski stabilais apakštīps raksturojas ar zemu somatisko ģenētisko pārmaiņu skaitu, bagātīgs ar *CDH1* (cadherin 1 – kadherīns 1) mutācijām (37%), kas ir pamatā pārmantotam difūzā KV sindromam. Vērojama arī *RHOA* (Ras Homolog Family Member A – Ras homologu ģimenes loceklis A) mutācijas vai *CLDN18-ARHGAP* (Claudin 18 – Rho GTPase activating protein 26 – kladīna 18 un Rho guanīna difosfatāzes aktivējošā olbaltumviela 26; savstarpēji izslēdzošas) 30% paraugu, kas ietekmē šūnu spēju savstarpēji

sasaistīties (adhēzijas procesu). Difūzais audzēja apakštīps bija 73%. Biežāk diagnosticēts gados jaunākiem pacientiem (vidējais vecums 59 gadi);

4. Hromosomāli nestabilais apakštīps raksturojas ar augstu somatisko kopiju skaita aberāciju. Bieži sastopama TP53 mutācija (audzēja olbaltumviela p53 – tumor protein p53; 73%), amplificēti gēni, kas kodē receptoru tirozīnkināzes: Ras molekulārajā ceļā VEGFA (vaskulārais endotēlija augšanas faktors A – vascular endothelial growth factor A), EGFR (10%), ERBB2 (24%), ERBB3 (8%), c-Met (mezenhimālais epitēlija pārveides faktors – mesenchymal epithelial transition factor; 8%). Vēroja amplifikāciju gēnos, kas regulē šūnas ciklu – CCNE1 (ciklīna E1 gēns – Cyclin E1), CCND1 (ciklīna D1 gēns – Cyclin D1), CDK6 (ciklīna atkarīgā kināze 6 – Cyclin Dependent Kinase 6). Audzēja apakštīps biežāk bija sastopams gastroezofageālā savienojuma zonā, kardiājā (65%) un biežāk histoloģiski intestinālā apakštīpa.

Audzēja genoma atlasa pētījumā, salīdzinot četras molekulārās audzēju grupas, dzīvildzes atšķirības starp tām netika atrastas^{16,31}.

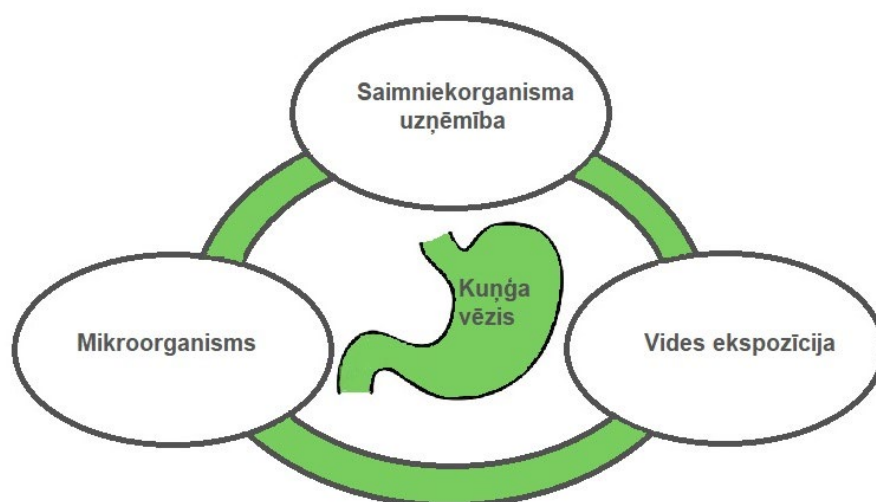
Līdzīga iepriekš aprakstītajai ir Āzijas vēža izpētes grupas (Asian Cancer Research Group – ACRG) klasifikācija, kas publicēta 2015. gadā. Tā analizēja genoma izmaiņas 300 paraugos. Audzēji tika iedalīti: 1. MSI; 2. Mikrosatelītu stabilie ar epiteliāli-mezenhimālu pārveidi; 3. Mikrosatelītu stabilie, epiteliālie, bez TP53 gēna mutācijas (šiem visbiežāk vēroja EBV pozitivitāti); 4. Mikrosatelītu stabilie, epiteliālie, ar TP53 gēna mutāciju³⁶.

Viens no jaunākajiem klasifikācijas modeļiem, kas izmantoja mašīnmācīšanās XG-Boost predikatīvo modeli (analizēti 323 audu paraugi) publicēta 2023. gadā. Tas iedalīja visus audzējus trīs apakštīpos: 1. ARID1A⁺ tips – mutācijas gēnos ARID1A, PIK3CA, jūtīgs pret ķīmijterapiju, labāki dzīvildzes rādītāji, citviet klasificēti kā MSI, EBV pozitīvie, epiteliālais fenotips; 2. TP53⁺ tips – TP53 gēna mutācija, rezistents pret ķīmijterapiju, slikti dzīvildzes rādītāji, citviet klasificēts kā CIN, epiteliālais fenotips un 3. CDH1⁺ tips – CDH1 gēna mutācija, rezistents pret ķīmijterapiju, slikti dzīvildzes rādītāji, GS, mezenhimālais fenotips. Modelim atzīmēta labāka klīniskā paredzes vērtība, salīdzinot ar TCGA klasifikāciju, kā arī izvērtēta jūtība pret ķīmijterapiju un nozīmīgākie onkogēni³⁷.

Medikamentu izstrādes procesā un klīniskajos pētījumos molekulārā klasifikācija (izmaiņas specifiskos gēnos vai plašāki molekulārie apakštīpi) ir nozīmīgāka par histoloģisko klasifikāciju, kas joprojām tiek plaši lietota apakšgrupu analīzē. Tās paplašina zināšanas par KV bioloģiju, tomēr klīniskā nozīme (prognoze un atbilde uz terapiju) šobrīd ir pamatota tikai MSI un EBV pozitīvajā audzēju grupā. Plaša molekulārā testēšana netiek izmantota ikdienas klīniskajā praksē³¹.

1.3. Kuņģa vēža attīstības riska faktori

KV attīstības mehānisms nav pilnībā skaidrs, tas literatūrā tiek raksturots kā sarežģīts, daudzpakāpju, multifaktoriāls process ar vairākiem potenciāliem riska faktoriem. Riska faktoru un grupu identifikācija ir nozīmīga KV prevencijā un skrīninga programmu izveidē. Epidemioloģiskā triāde apkopo trīs galvenās riska faktoru grupas un to mijiedarbību KV attīstībā (skat. 4. attēlu)³⁸.



4. attēls. Kuņģa vēža attīstības epidemioloģiskā triāde (attēls adaptēts no avota³⁸)

Epidemioloģiskā triāde ietver:

- 1) Saimniekorganisma uzņēmība – dzimums, vecums, rase un etniskā piederība; sociālekonomiskais stāvoklis, ķermeņa masas indekss, fiziskā aktivitāte, kuņģa operācija anamnēzē, kuņģa vēzis ģimenes anamnēzē, ģenētiskie riska faktori (ģenētiski sindromi, viena nukleotīda polimorfisms (single nucleotide polymorphisms – SNP), epiģenētiskās pārmaiņas, izmaiņas mikrosatelītu stabilitātē);
- 2) Vides ekspozīcija – radiācija, ķīmisku vielu ekspozīcija un arod faktori, diēta, atkarības (alkohola, smēķēšana);
- 3) Mikroorganismus – *H. pylori* un EBV.

Turpmāk tiks sniegts īss ieskats KV riska faktoros, plašāk aplūkojot darbā pētītos.

1.3.1. Dzimums

Varbūtība dzīves laikā attīstīties audzējam abiem dzimumiem ir līdzīga, tā ir attiecīgi 40% vīriešu un 39% sieviešu. Tomēr kopīgās anatomiskās lokalizācijās (neskaitot dzimumam specifiskos audzējus) vīriešiem audzēju sastopamība vairumā gadījumu ir aptuveni divas reizes augstāka. Šobrīd nav skaidrs, vai vīriešu pārsvars ir skaidrojams ar bioloģiskām dzimuma vai dzīvesveida atšķirībām. Pētījumos biežāk aplūkotās dzīvesstila atšķirības ir smēķēšanas un alkohola lietošanas biežums, diēta, veselības pakalpojumu izmantošanas biežums, piedalīšanās audzēju skrīninga programmās, fiziskā aktivitāte un kancerogēnu ekspozīcija³⁹.

Epidemioloģiskos pētījumos dažādos pasaules reģionos apraksta divreiz biežāku saslimstību ar KV vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm¹⁰. Pētījumā, kas izvērtēja 21 anatomisko reģionu audzēju sastopamības biežumu, tikai divi (vairogdziedzera un žultspūšļa) bija biežāk sastopami sievietēm. Visiem audzējiem kopā dzimumu dzīvesveida, kancerogēnu ekspozīcijas atšķirība variēja no 11,2% līdz 49,5%. Secinot, ka vīriešu pārsvaru drīzāk nosaka dzimumam specifiskie bioloģiskie mehānismi, nevis dzīvesveids un kancerogēnas ekspozīcijas atšķirības. Kardijas vēzim: risku varbūtība (hazard ratio – HR) bija 3,46

(95%CI, 2,26 – 5,37), bet ne-kardijas vēzim HR 2,21 (95%CI, 1,72 – 2,84)³⁹. Bioloģiskās atšķirības tiek skaidrotas ar ģenētiskiem un epigenētiskiem mehānismiem: dzimumhormonu ietekmi (estrogēns, progesterons, testosterons), atšķirībām imūnās sistēmas atbildes reakcijās, imūnās atbildes reakcijas modificējošiem un audzēju supresorgēniem, kas lokalizēti X hromosomā, Y hromosomas un tajā lokalizēto audzēja supresorgēnu inaktivāciju³⁹. Pētījumos ir aprakstīta arī dzimumiem atšķirīga mutāciju slodze, individuālu gēnu izmaiņas, kā arī mikrosatelītu nestabilitāte^{40,41}.

Literatūrā ir aprakstītas dzimumu atšķirības *H. pylori* infekcijas sastopamības biežumā. Divu plašu meta-analīžu dati: 1) 169 pētījumu apkopojums⁴² OR (izredžu attiecība -odds ratio) = 1,12 (95%CI, 1,09-1,5) vīrieši pret sievietēm un 2) 10 pētījumu⁴³ apkopojums OR=1,16 (95%CI, 1,11-1,22) vīrieši pret sievietēm.

Atsevišķas publikācijas atzīmē arī dzimumu atšķirības attiecībā uz dzīvildzi, tomēr norāda, ka to ietekmē vairāki faktori kopā (higiēna, diēta, smēķēšana, sociālekonomiskais stāvoklis, veselības pratība)⁴⁴.

1.3.2. Vecums

KV attīstības risks pieaug līdz ar vecumu. Laika periodā no 2014.–2018. gadam 2% KV gadījumu tika diagnosticēti vecuma grupā < 34 gadiem; vecumā no 35 līdz 64 gadiem – 38%, bet pēc 65 gadu vecuma – 60%. Vidējais vecums audzēja diagnosticēšanas brīdī bija 68 gadi. Riska pieaugums tiek skaidrots ar ilgstošāku kancerogēnu ekspozīciju, pieaugošu kuņģa gļotādas bojājumu un palēninātu dzīšanas procesu, kā arī hroniska aktīva gastrīta, intestinālās metaplāzijas, gļotādas atrofijas sastopamības biežuma pieaugumu^{38,45}.

1.3.3. Rase, etniskā piederība

Visaugstākā saslimstības ar KV ir Āzijas valstīs, kur iedzīvotāju etniskā piederība relatīvi homogēna¹⁰. Pretstatā rases un etniskās piederības dažādība ir plaši aprakstīta ASV. Grupu salīdzinājums ir vairāku pētījumu pamatā, jo palīdz izvērtēt vides, dzīvesstila, uztura ietekmi KV attīstībā. Vīriešiem no Āzijas un Klusā okeāna salām laika periodā no 2010.–2014. gadam vēroja visaugstākos KV saslimstības un mirstības rādītājus, salīdzinot ar citām grupām. Melnādainajiem vīriešiem rādītāji bija līdzīgi kā Spāņu izcelsmes. Sievietēm augstākā saslimstība bija Spāņu izcelsmes grupā, bet zemākā ne Spāņu izcelsmes baltādaino sieviešu grupā (skat 8. tabulu). Datus apkopojot secināts, ka etniskās un rases minoritāšu vidū ir 40 – 50% lielāks KV saslimstības risks⁴⁶.

8. tabula. Kuņģa vēža saslimstības un mirstības atšķirības dažādās etniskās grupās uz 100 000 iedzīvotāju ASV, laika periodā no 2010.–2014. gadam

	Visas rases	Āzijas un Klusā okeāna pārstāvji	Amerikas indiāņu un Aļaskas iedzīvotāji	Spāņu izcelsmes iedzīvotāji	Melnādainie iedzīvotāji	Ne Spāņu izcelsmes baltādainie iedzīvotāji
Saslimstība						
Vīrieši	9,9	14,0	13,7	13,5	13,6	8,2
Sievietes	5,2	8,0	8,1	8,8	7,8	3,7
Mirstība						
Vīrieši	4,4	7,1	4,9	3,4	8,6	3,4
Sievietes	2,3	4,3	2,5	1,7	4,1	1,7

Lielbritānijā saslimstība ar KV ir augstāka minoritāšu grupās, salīdzinot ar baltādainiem iedzīvotājiem. Rezultāti tiek skaidroti citu riska faktoru īpatsvaru – īpaši infekcioziem ierosinātājiem un zemāku sociālekonomisko stāvokli⁴⁷.

Analizējot otrās paaudzes Japānas imigrantus, atklājās, ka saslimstība ar KV ir zemāka nekā pirmās paaudzes pārstāvjiem, norādot uz dzīvesveida izmaiņu nozīmi⁴⁸.

Pētījumu dati liecina, ka etniskās piederības ietekme jāvērtē kopā ar citiem riska faktoriem – sociālekonomisko statusu, infekciozajiem ierosinātājiem un dzīvesveidu.

1.3.4. Socioekonomiskais statuss

Socioekonomiskā nevienlīdzība ietekmē iedzīvotāju saslimstības un mirstības rādītājus. KV attīstības risks ir lielāks zemāka socioekonomiskā stāvokļa pārstāvjiem. Tā izvērtēšanā pētījumi un datu apkopošanā pētījumi iekļauj atšķirīgus parametrus, biežāk izmantotie ir izglītības līmenis, profesija un ienākumu līmenis. Tiek atzīmēts, ka nozīmīgs rādītājs ir socioekonomiskais stāvoklis bērnībā, kad visbiežāk notiek inficēšanās ar *H. pylori*. Tiešs ietekmes mehānisms nav atklāts, bet tiek skaidrots, ka parametrs apvieno informāciju par sadzīves apstākļiem, higiēnas, smēķēšanas un diētas ieradumiem.

Pētījumi Eiropā secināja, ka augstāks izglītības līmenis bija asociēts ar zemāku kuņģa adenokarcinomas attīstības risku HR 0,64 (95%CI, 0,43-0,98)⁴⁹. Līdzīgi rezultāti iegūti, izvērtējot Eiropas audzēju reģistra datus, un secinot, ka KV ir 1,5 reizes biežāk sastopams (diapazons 1,1 – 2) zema socioekonomiskā statusa iedzīvotājiem⁵⁰.

Pētījumā, kas analizēja ASV pacientu dzīvildzi atkarībā no dzīvesvietas un izglītības līmeņa, secināja, ka labāki rādītāji ir pilsētas iedzīvotājiem un pacientiem ar augstāku izglītības līmeni. Risku varbūtības attiecīgi pilsēta vs lauki bija 1.06 (95%CI, 1,03 – 1,1, p<0,001) un augstāks izglītības līmenis vs zemāks līmenis – 0,91 (95%CI, 0,89 – 0,93, p<0,001). Slēdzienā atzina, ka šīs atšķirības iemesls ir multifaktoriāls un to ietekmē dzīvesveida faktori, kā arī medicīniskās aprūpes pieejamība⁵¹.

Līdzīgi ir arī dati no Ķīnas pētījuma, kurā iedzīvotājiem ar augstāku izglītības līmeni un sociālekonomisko stāvokli retāk novēroja priekšvēža stāvokļus un ļaundabīgus kuņģa audzējus⁵².

1.3.5. Ķermeņa masas indekss

Epidemioloģisko pētījumu dati attiecībā uz adipozitātes (ķermeņa masas indekss – $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) asociāciju ar KV attīstības risku ir atšķirīgi. Daļā novērota pozitīva asociācija ar kardiācijas KV attīstību¹⁶. Minētais riska faktors ir nozīmīgs vairāku iemeslu dēļ: pasaulē pieaug adipozo iedzīvotāju īpatsvars; tas ir riska faktors arī citām onkoloģiskām un ne-onkoloģiskām slimībām; riska faktors ir modificējams ar dzīvesveida izmaiņām, vai medikamentozī⁵³. Japānas populācijas pētījumā asociācija ar KV tika aprakstīta vīriešiem ar $\text{KMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$, HR 1,23 (CI95%, 1-1,53)⁵⁴. ASV pētījuma dati parādīja asociāciju start palielinātu svaru un kardiācijas KV attīstības risku. Tajā norādīts, ka svara pieaugums par 5 kg/m^2 svara virs normas, palielina kardiācijas KV risku par 23%⁵⁵.

Tomēr citos pētījumos tā netika atrasta OR cilvēkiem ar palielinātu svaru un adipozitāti bija 0,89 (95% CI, 0,74 – 1,08)⁵⁶. Iespējams, ieskatu atbildē, kādēļ ir vērojama šāda atšķirība, sniedz pētījuma dati, kurā norāda vecuma nozīmi (kad adipozitāte ir izvērtēta). Asociāciju ar KV attīstību abiem dzimumiem novēroja, izvērtējot KMI 35 gadu vecumā HR 1,94 (95%CI 1,26-2,97), salīdzināti normāla svara KMI 18,8-23,0 kg/m^2 ar adipoziem dalībniekiem. Vēlāk dzīves laikā noteiktam KMI asociāciju ar KV attīstību nevēroja⁵⁷.

1.3.6. Fiziskās aktivitātes

Publikāciju dati konsekventi norāda uz fizisko aktivitāšu labvēlīgo ietekmi uz gremošanas trakta audzēju, tajā skaitā KV, riska samazināšanu. Ilustrācijai divas no tām: 1) plaša pētījumu metaanalīzēm, kas aprakstīja OR cilvēkiem ar pietiekamu fizisko aktivitāti – 0,83 (95% CI, 0,68 – 1,02)⁵⁶ un 2) 47 pētījumu metaanalīze, kas secināja, ka mērenas un intensīvas fiziskās aktivitātes, pasargā no KV attīstības (relatīvais risks 0,83 (95%CI, 0,76-0,91)⁵⁸.

1.3.7. Kuņģa operācija anamnēzē

Pacientiem, kuriem ļaundabīgu vai labdabīgu slimību dēļ tika veikta parciāla gastrektomija, var attīstīties kuņģa atlieku stumbra audzējs. Biežāk lietotā definīcija: audzējs, kas attīstījies atlikušajā kuņģa daļā vismaz piecus gadus pēc sākotnējās operācijas. Tie sastāda 1-2% no visiem KV gadījumiem. Attīstības risks ir atkarīgs no operācijas iemesla un veida. Pēc Billroth II operācijas (gastrojejunostomija) risks ir lielāks, salīdzinoši ar Billrot I. Vidējais laiks līdz audzēja attīstībai pēc labdabīgu veidojumu rezekcijas ~ 30 gadi, bet pēc ļaundabīgu ~ 10 gadi. Audzējs raksturojas ar sliktāku prognozi, ja diagnosticēts III un IV stadijā, salīdzinot ar primāru KV, bet I un II stadijā prognoze neatšķiras. Vidējais laiks līdz audzēja attīstībai pēc labdabīgu veidojumu rezekcijas ~ 30 gadi, bet pēc ļaundabīgu ~ 10 gadi. Patogēnēzē uzsver žultsskābju un aizkuņģa dziedzeru sulu nonākšanu kuņģī pēc Billroth II tipa operācijas.

Molekulārā analīzē šiem audzējiem ir aprakstīts augstāks proliferācijas indekss (Ki-67), bcl-2 olbaltumvielas pārlieku augsta ekspresija, p53 gēna mutācijas, augsta mikroatelītu nestabilitāte un EBV infekcija^{59,60}.

1.3.8. Kuņģa vēzis ģimenes anamnēzē

KV ģimenes anamnēze ir nozīmīgs riska faktors. Vairums KV gadījumu ir sporādiski, 10% audzēju gadījumā KV ir ģimenes anamnēzē un vēl 1-3% sastāda pārmantotie KV sindromi. KV pirmās pakāpes radniekam ir asociēts ar 2 – 10 reizu lielu riska pieaugumu (to ietekmē etniskā piederība un dzīvesvietas reģions). Literatūrā aprakstītas vairākas hipotēzes par iespējamajiem mehānismiem: *H. pylori* infekcija ģimenē, smēķēšana, diētas ieradumi, socioekonomiskais statuss un ģenētiskā uzņēmība^{38,61}.

Izvērtējot StoP projekta (pacienti n=5946 un kontroles grupas dalībnieku =12 776) datus secināja, ka KV attīstības risks dalībniekiem, kuriem pirmās pakāpes radniekam bija KV, OR bija 1,84 (95%CI, 1,64-2,04). Asociācija bija nozīmīgāka ne-kardijas audzēju gadījumā OR 1,82 (95%CI, 1,59-2,05), salīdzinot ar kardijas OR 1,38 (95%CI, 0,98-1,77), kā arī intestināla tipa adenokarcinomai OR 1,92 (95%CI, 1,62-2,23), nekā difūza tipa audzējiem OR 1,62 (95%CI, 1,28-1,96)⁶².

1.3.9. Ģenētiskie riska faktori

Pārmantoti KV gadījumi ir reti, pēc literatūras datiem tie veido 1 – 3% no visiem KV pacientiem. Pārmantotos sindromus, kas ir asociēti ar KV attīstību var iedalīt primārajos (KV attīstība ir galvenā pazīme) un sekundārajos (KV ir attīstība ir viena no sindroma pazīmēt. Ģenētisko un klīnisko pazīmju apkopojums ir parādīts tabulā 9.⁶³

9. tabula. Pārmantota kuņģa vēža ģenētisko un klīnisko pazīmju apkopojums⁶³

Sindroms		Asociētie gēni	Biežākais histoloģiskais tips	Prevalence	Kuņģa vēža attīstības risks
Primārs	Pārmantotais difūzais kuņģa vēzis	CDH1 CTNNA1	difūzs	1: 1 000 000 (līdz 5-10: 100 000)	56-70%
	Pārmantotais intestinālais kuņģa vēzis: 1) kuņģa adenokarcinoma un proksimāla polipoze;	APC APC	intestināls intestināls	nav zināms 1: 1 000 000	nav zināms nav zināms

9. tabulas turpinājums

Sekundārs	2) ģimenes adenomatozā polipoze	APC	intestināls	1: 8300	2,1-4,2%
	Juvenīlais polipozes sindroms	SMAD4 BMPR1A ENG	intestināls	1: 16000 – 1:100000	21%
	Lī-Fraumeni sindroms	TP53	intestināls	1:10000- 1:25000 (Lielbritānijā), 1: 20000 (ASV)	3,1-4,9%
	Linča sindroms	MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM	intestināls	1: 370 līdz 1: 2000	11-30%
	Peitsa-Džegera sindroms	STK11	intestināls	1-9: 1000000	29%

Pārmantotais difūzais kuņģa vēzis ir autosomāli dominants vēža sindroms, kas raksturojas ar augstu difūza KV un lobulāra krūts vēža prevalenci. Vairumā gadījumu tā attīstības iemesls inaktivējošas mutācijas audzēja supresorgēnā CDH1, retāk patoloģija skar CTNNA1 gēnu. Pirmo reizi sindroms tika aprakstīts 1998. gadā Jaunzēlandē Maori cilts ģimenē. Izvērtējot epidemioloģiskos datus, aptuvenais sindroma biežums populācijā ir 5–10 uz 100 000 dzimušajiem. Ģenētiskā testēšana tiek rekomendēta indivīdiem ar:

1) ģimenes kritērijiem (pirmās vai otrās pakāpes asinsradniekiem)

≥ 2 KV gadījumi ģimenē, vismaz viens difūzs KV;

≥ 1 difūza KV gadījums jebkurā vecumā un ≥ 1 lobulāra krūts vēža gadījums < 70 gadu vecuma dažādiem ģimenes locekļiem;

≥ 2 lobulāra krūts vēža gadījumi ģimenes locekļiem < 50 gadu vecuma;

2) individuālajiem kritērijiem:

difūzs KV < 50 gadu vecuma;

difūzs KV jebkurā vecuma Maori etniskās izcelsmes indivīdiem;

histoloģiski difūzs KV un lobulārs krūts vēzis < 70 gadu vecuma;

bilaterāls lobulārs krūts vēzis diagnosticēts < 70 gadu vecumam;

in situ gredzenveida šūnas vai ar pagetoīdu augšanas veidu, indivīdiem < 50 gadu vecuma^{63–65}.

Indivīdiem ar riska faktoriem rekomendē multidisciplināru konsultāciju, lai skaidrotu kuņģa un krūts vēža novērošanas stratēģijas un risku samazinošas operācijas (totālu gastrektomiju, bilaterālu mastektomiju). Indivīdiem, kas atbilst minētajiem kritērijiem rekomendē veikt CDH1 un CTNNA1 gēnu testēšanu. Atkarībā no testa atbildes:

1) patogēna CDH1 gadījumā rekomendē totālu gastrektomiju, apsver bilaterālu risku

mazinošu mastektomiju. Ja pacients izvēlas novērošanas stratēģiju – ikgadēja gastrokopija un krūšu izmeklējumi; 2) CDH1 gēna izmaiņas ar nezināmu nozīmību – ikgadēja gastrokopija ≥ 2 gadus, pēc šī laika perioda, intervālu var palielināt, krūšu izmeklējumi izvērtējami individuāli. Identisku stratēģiju 2. punktā aprakstītajai, izmanto arī gadījumos, ja atbilst klīniskie kritēriji, bet gēnu mutācijas nav atrastas (pārmantotam difūzām kuņģa vēzim līdzīgais sindroms). Vadlīnijas rekomendē indivīdiem ar CDH1 gēna mutāciju veikt profilaktisku gastrektomiju vecumā no 20 līdz 30 gadiem. Vecuma grupā > 70 gadiem to veic izņēmuma gadījumos, ņemot vērā perioperatīvo risku un ilgstošu atlabšanas periodu. Pacientiem, kuri izvēlas novērošanas stratēģiju, rekomendē testēt *H. pylori* klātbūtni un tās eradikāciju.

Pārmantotam difūzām KV līdzīgā sindroma gadījumā pirmās pakāpes radniekiem rekomendē uzsākt endoskopisku novērošanu 40 gadu vecumā vai 10 gadus pirms vecuma, kurā diagnosticēts agrākais KV gadījums ģimenē (sākot no 18 gadiem) ⁶⁴.

Ap 30-40% gadījumu, kas atbilst klīniskajiem sindroma kritērijiem, ir sastopama CDH1 gēna mutācija. CDH1 gēns atrodas 16q22.1 hromosomā un kodē olbaltumvielu: E-kadherīnu. E-kadherīns ir transmembranāla olbaltumviela, kura nodrošina šūnu adhēziju un singnāla pānesi starp tām. Intracelulārā daļa ir saistīta ar aktīva citoskeletu ar katenīnu starpniecību un piedalās šūnas intracelulāro signālu pānesē, apoptozē un invāzijā. Kumulatīvais KV attīstības risks līdz 80 gadu vecumam sievietēm ir 56%, bet vīriešiem 70%. Sievietēm krūts vēža kumulatīvais attīstības risks ir 42%. Vidējais vecums, kad indivīdiem ar CDH1 mutāciju, tiek atklāts KV ir 38 gadi⁶³. CTNNA1 mutācija ir reti sastopama – tikai ap 0,02% KV gadījumu. Gēns kodē alfa-E-katenīnu, kurš kompleksā ar citām molekulām piesaista E-kadherīnu pie citoskeleta. Citas aprakstītās mutācijas ir CTNNA1, MAP3K6 (mitogēni aktivētā proteīna kināze kināze 6 – mitogen-activated protein kinase kinase kinase 6), BRCA1 (krūts vēža 1 gēns – breast cancer 1), PALB2 (krūts vēža 2 gēna – BRCA2 – partneris un lokalizators – partner and localizer of BRCA2), RAD51C (DNS labošanas olbaltumvielas RAD51 homologs 3 – DNA repair protein RAD51 homolog 3), DOT1L (DOT1 līdzīgā histonu lizīna metiltransferāze – DOT1 like histone lysine methyltransferase), MSH2 (DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh2 – DNA mismatch repair protein Msh2), MET (mezenhimālais epitēlija pārveides gēns – mesenchymal epithelial transition), CD44 (transmembrālais glikoproteīns CD44 – trans membrane glycoprotein CD44), INSR (insulīna receptora gēns – insulin receptor gene), FBXO24 (F-kastes olbaltumviela 24 – F-box protein 24)^{63,65}.

Kuņģa adenokarcinoma un proksimāla polipoze – ir ģimenes adenomatozās polipozes sindroma apakštips. Pirmo reizi aprakstīts 2016. gadā. Sindroms raksturojas ar autosomāli dominantu pārmantošanas tipu, klīniski pacientiem novēro > 100 kuņģa fundus rajona polipu, bez polipu attīstības divpadsmitpirkstu vai resnajā zarnā (reti novēro sporādiskas adenomas resnajā zarnā) ^{63,66}. Tā attīstības pamatā ir mutācija APC gēna (resnās zarnas adenomatozās polipozes gēns – adenomatous polyposis coli) promotera 1B rajonā. Līdz 2021. gadam bija publicēti dati par 25 ģimenēm (110 indivīdiem), kas atbilda sindroma kritērijiem. Jaunākais pacients, kam apstiprināts sindroms, bija 10 gadus vecs. Diagnozi apstiprina pēc Worthley kritērijiem un ģenētiskās testēšanas³¹. Sindroms ilgstoši norit asimptomātiski, atsevišķiem pacientiem ir aprakstīts apetītes zudums, dispepsija, dzelzs deficīta anēmija. Sindroms ir reti sastopams, un ņemot vērā, ka pēc ģenētiskas

apstiprināšanas daudziem indivīdiem bija veikta profilaktiska gastrektomija, kumulatīvais KV attīstības risks nav precīzi zināms^{63,66}. Ja endoskopijas novērošanas laikā tiek diagnosticēta displāzija, rekomendē profilaktisku gastrektomiju. Ja displāzija netiek atrasta, profilaktisku gastrektomiju rekomendē vecumā no 30 līdz 35 gadiem, vai piecus gadus pirms KV attīstījās jaunākajam ģimenes loceklim⁶⁶.

Ģimenes intestinālais kuņģa vēzis – sindroms raksturojas ar autosomāli dominantu pārmantošanas tipu un intestināla KV attīstību. Tiek diagnosticēts, pamatojoties uz FIGC kritērijiem (ģimenes intestinālā tipa kuņģa vēža kritēriji – familial intestinal gastric cancer). Valstīs ar augstu KV sastopamību tie tiek definēti: 1) vismaz trīs ģimenes locekļi ar intestinālu KV, viens no tiem ir pirmās pakāpes radnieks abiem pārējiem; 2) KV pacienti vismaz divās paaudzēs; 3) vismaz viens KV pacients diagnosticēts vecumā < 50 gadiem. Reģionos ar zemu KV sastopamību kritēriji ir: 1) vismaz divi pirmās vai otrās paaudzes radnieki ar intestinālu KV, viens no tiem līdz 50 gadu vecumam; 2) trīs vai vairāk pirmās vai otrās pakāpes radnieku ar KV jebkurā vecumā. Ģenētiskās pārmaiņas, kas nosaka slimības attīstību, nav zināmas (pētījumos to apraksta kā poligēnu KV predisponējošu sindromu). Pacientu ģimenes locekļiem rekomendē regulāru endoskopisku novērošanu^{63,67}.

Linča sindroms – tiek pārmantots pēc autosomāli dominantā tipa. Attīstības pamatā ir mutācija gēnos MLH1, MLH2 (DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh2 – DNA mismatch repair protein Mlh2), MSH6 (DNS nesaderību labošanas olbaltumviela Mlh6 – DNA mismatch repair protein Msh6), PMS1 (postmeiotiskās segregācijas palielinātājs 1 – postmeiotic segregation increased 1), PMS2 PMS1 (postmeiotiskās segregācijas palielinātājs 2 – postmeiotic segregation increased 2) vai EPCAM (epitēlija šūnu adhēzijas molekula – epithelial cellular adhesion molecule) delēcija. Varbūtība dzīves laikā attīstīties KV ir 11–19%.

Juvenīlās polipozes sindroms – tiek pārmantots pēc autosomāli dominantā tipa. Attīstības pamatā ir SMAD4 (mātes pret dekapentaplēģiskais nomācējs transkripcijas faktors – suppressor of mothers against decapentaplegic), BMPR1A (kaulu morfoģenētiskās olbaltumvielas tipa receptors 1A – bone morphogenetic protein receptor type-1A receptor) vai ENG gēnu (endoglīna – endoglin; transmembranālas olbaltumvielas) mutācijas. Varbūtība dzīves laikā attīstīties KV ir ap 21%. Risks sasniedz 29% gadījumā, ja sindroma attīstības pamatā ir STK11 (serīna/treonīna kināze 11 – serine/threonine Kinase 11) gēna mutācija.

Ģimenes adenomatozā resnās zarnas polipoze – sindroms tiek pārmantots pēc autosomāli dominantā tipa. Attīstības pamatā ir APC gēna mutācija. Varbūtība dzīves laikā attīstīties KV ir 2%.

Lī-Fraumeni sindroms – sindroms tiek pārmantots pēc autosomāli dominantā tipa. Attīstības pamatā ir TP53 mutācija. Varbūtība dzīves laikā attīstīties KV ir 2–3%.

Pārmantotais krūts un olnīcu vēža sindroms – tiek pārmantots pēc autosomāli dominantā tipa. Attīstības pamatā BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas. Varbūtība dzīves laikā attīstīties KV ir aptuveni 5%⁶³.

1.3.10. Viena nukleotīda polimorfismi

Ģenētisko asociāciju izpētē multifaktoriālām slimībām no 2002. gada sāka izmantot plaša genoma asociācijas pētījumus (genomewide association studies – GWAS). Metodi bija iespējams ieviest praksē pēc cilvēka DNS sekvenču katalogu un viena nukleotīda polimorfisma datu bāžu izveides, kā arī uzlabojoties tehnoloģijām, kas ļauj šo testu veikt ātri un precīzi⁶⁸. Kopumā šobrīd ir pieejami par deviņiem GWAS pētījumiem, kas ietver Āzijas populāciju, un diviem – Eiropas. Iesaistītie gēni un to lokalizācija hromosomā ir apkopoti tabulā – 10.⁶⁹.

10. tabula. Plaša genoma asociāciju pētījumos aprakstītie kuņģa vēža riska gēnu varianti⁶⁹

GWAS publikācijas autors, publikācijas gads	Iesaistītie gēni*	Lokalizācija hromosomā
Āzijas populācija		
Sakamoto et al. (2008.)	PSCA	8q24
Abnet et al. (2010.)	PLCE1, NOC3L	10q23
Shi et al. (2011.)	ZBTB20	3q13
	PRKAA1, PTGER4	5p13
Jin et al. (2012.)	LRFN2	6p21
Hu et al. (2015.)	PRKAA1, PTGER4	5p13
	UNC5CL	6p21
Wang et al. (2017.)	MUC1	1q22
	MUC1, ASH1L	1q22
	Inc-POLR3G	5q14
	PSCA	8q24
Tanikawa et al. (2018.)	MUC1	1q22
	PRKAA1, PTGER4	5p13
	PSCA	8q24
	ABO	9q34
	CUX2	12q24
	DEFB	20q11

10. tabulas turpinājums

Yan et al. (2019.)	MUC1	1q22
	PRKAA1, PTGER4	5p13
	PLCE1, NOC3L	10q23
	NSUN3	3q11
	ANKRD50	4q28
Ishigaki et al. (2020.)	MTX1, THBS3	1q22
	TTC33	5p13
	JRK, PSCA	8q24
	DEFB116	20q11
Eiropas populācija		
Helgason et al. (2015.)	MUC1	1q22
	ATM	11q22
Hess et al. (2023.)	MUC1	1q22
	ALK	2p23
	ANKRD50	4q28
	PTGER4	5p13
	PSCA, LY6K, THEM6, LYNX1	8q24
	ABO	9q34
	NHF1B	17q12

*Gēnu pilnie nosaukumi, kuri iepriekš nav minēti:

PLCE1 – 1-fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfāta fosfodiesterāze epsilon 1 (1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1);

NOC3L – NOC3 līdzīgais DNS replikācijas regulators (NOC3 Like DNA Replication Regulator)

ZBTB20 – cinka pirkstu un BTB 20 saturošs domēns (zinc finger and BTB domain containing 20)

PRKAA1 – PRKAA1 olbaltumvielu kināzes adenozin-monofosfāta- aktivētā katalītiskā apakšvienība alfa (PRKAA1 protein kinase AMP-activated catalytic subunit alpha 1)

LRFN2 – leicīnu bagātīgi atkārtotais un fibronektīnu III tipu saturošs domēns 2 (leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 2)

UNC5CL – Unc-5 ģimenes c-terminālam līdzīgais gēns (Unc-5 family C-terminal like)

MUC1 – mucīns 1 (mucin-1)

ASH1L – histonu-lizīna N-metiltransferāzes enzīma gēns (histone-lysine N-methyltransferase enzyme gene)

Inc-POLR3G – RNS G pakšvienības polimerāze III (RNA Polymerase III Subunit G)

ABO – alfa 1-3-N-acetilgalaktosaminiltransferāze (alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase)

NSUN3 – NOP2/Sun RNS metiltransferāze 3 (NOP2/Sun RNA Methyltransferase 3)

CUX2 – homeobox olbaltumviela griezumā līdzīga 2 (homeobox protein cut-like 2)

DEFB – defensīns beta (defensin beta)

DEFB116 – defensīns beta 116 (defensin beta 116)

ANKRD50 – ankirīnu atkārtotais domēns, kas satur 50 (ankyrin repeat domain containing 50)

MTX1 – metaksīns 1 (metaxin 1)

THBS3 – trombospondīns-3 (thrombospondin-3)

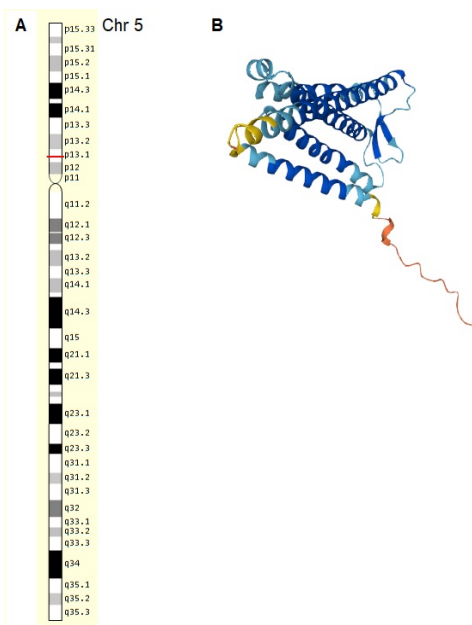
TTC33 – tertatrikopeptīda atkārtotais proteīns 33 (tetratricopeptide repeat protein 33)
JRK – Jrk heliksa-pagrieziena-heliksa olbaltumviela (Jrk Helix-Turn-Helix Protein)
ATM – ataksijas telangiektāzijas mutēts gēns (ataxia telangiectasia mutated)
LY6K– limfocītu antigēna 6 ģimenes loceklis K (lymphocyte antigen 6 family member K)
THEM6 – tioesterāzes superģimenes loceklis 6 (thioesterase superfamily member 6)
LYNX1 – Ly6/neirotoksīns 1 (Ly6/Neurotoxin 1)
NHF1B – hepatocītu kodolu factors “homebox B” (hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B)

Ģenētiskās predispozīcijas lomas izvērtēšana KV attīstībā ir nozīmīga, lai veiktu pacientu ģimenes ģenētisko konsultēšanu, informētu par prevencijas, skrīninga un agrīnas diagnostikas iespējām. Jaunu mutāciju atklāšana palīdz precīzāk sindromus definēt atbilstoši atklātajām ģenētiskajām patoloģijām, nevis klīniskajām pazīmēm. GWAS pētījumi, iekļaujot dažādas iedzīvotāju populācijas, ir veids, kā atklāt jaunus KV riska asociācijas gēnus. Vienlaicīgi nepieciešami papildus pētījumi to funkcionālai izvērtēšanai onkoģenēzes procesā un potenciāli jaunu medikamentu izstrādē⁶³.

Darbā pētīti 5q13.1, 8q24.3 un 19q13.42 hromosomu lokusi, kuru uzbūve un funkcijas tiks aplūkotas plašāk.

5p13.1 lokuss un PTGER4

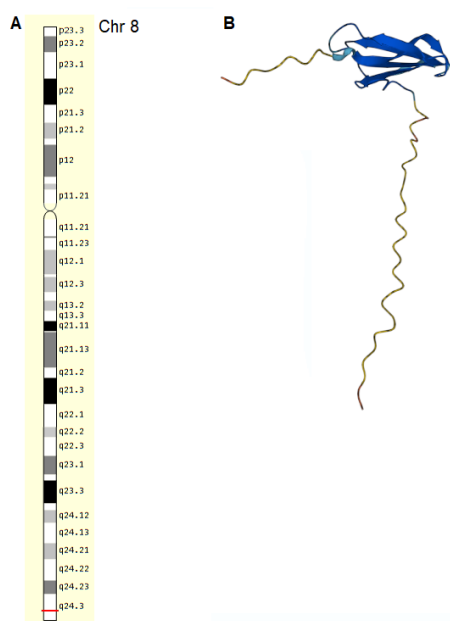
5p13.1 lokusā lokalizētā gēna kodētā olbaltumviela ir receptors – prostaglandīna E receptors 4 (PTGER4), kas sasaistās ar G-olbaltumvielas receptoru grupu – skat. 5. attēlu. Tas ir viens no četriem prostaglandīna E2 receptoriem. Receptora aktivācija ietekmē T limfocītu signālceļus (citokīnu produkciju, signālu pārnesi šūnā). Piemīt gludās muskulatūras relaksējošs efekts, piedalās nieru hemodinamikas regulācijā, zarnu epitēlija transporta funkcijā, virsnieru aldosterona sekrēcijā un dzemdes funkciju regulācijā⁷⁰. Ģenētiskā variabilitāte 5p13 lokusā ir aprakstīta arī pie citām slimībām: Krona slimība^{71–75}, čūlainais kolīts^{73,76,77}, ankilizējošais spondilīts⁷⁸ un multiplā skleroze^{79–81}.



5. attēls. Hromosomas 5p13.1 lokusa lokalizācija (A), *AlphaFold* predikatīvā trīsdimensionālā PTGER4 gēna struktūra (B)⁷⁰

8q24.3 lokuss un PSCA

2008. gadā Japānas populācijā hromosomas 8q24.3 lokuss bija pirmais, kuram GWAS pētījumā aprakstīta asociācija ar KV. Literatūrā ir aprakstīta gēna polimorfisma asociācija ar arī ar urīnpūšļa vēzi^{70,82}. Tā loma vērtēta arī citās (2010., 2011., 2017. gadā publikācijas par Ķīnas; 2017. gadā par Korejas; 2015. gadā Amerikas un Eiropas) populācijās⁸². Hromosomas 8q24.3 lokuss kodē šūnas virsmas glikoproteīnu PSCA – skat. 6. attēlu^{70,82}. Funkcionāli gēnam ir inhibitora (audzējsupresora) loma šūnu proliferācijas procesā^{70,82}. Tā augsta ekspresija ir sastopama prostatas audzēja šūnās, bet pārējo organisma šūnu virsmā ir nelielā apjomā. Virsmas olbaltumvielai ir nozīme imūnmodulācijas procesā, šūnu adhēzijā, proliferācijā un cilmes šūnu izdzīvošanā⁸³. Aprakstīta arī PSCA riska alēles asociācija ar palielinātu atrofiska gastrīta^{84,85} un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas attīstības risku^{86,87}.



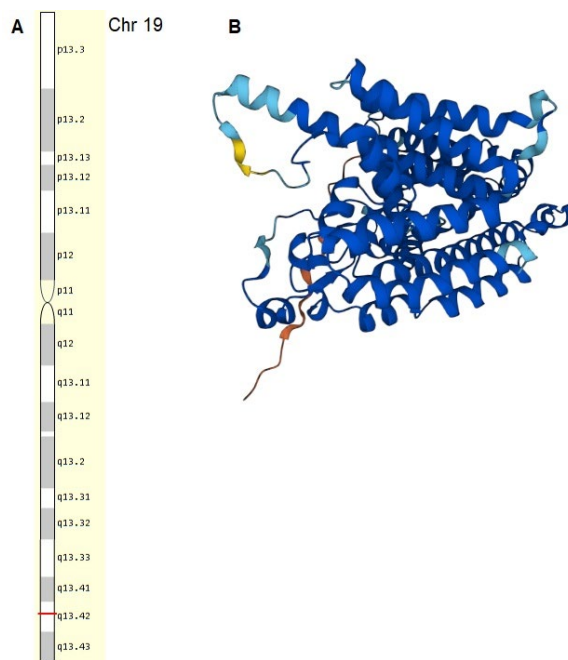
6. attēls. Hromosomas 8q24.3 lokusa lokalizācija (A), *AlphaFold* predikatīvā trīsdimensionālā PSCA gēna struktūra (B)⁷⁰

19q13.42 lokuss un MBOAT7

19q13.42 hromosomas lokusā atrodas MBOAT7 gēns kodē ar šūnas membrānu saistītu o-aciltransferāzes olbaltumvielu kompleksa olbaltumvielu – lizofosfatidilinozitol aciltransferāzi (skat 7. attēlu). PSCA gēna izmaiņu ietekmē mazinās MBOAT7 ekspresija kuņģa audos, kas norāda uz tā saistību ar KV attīstību⁷⁰. Šobrīd nav pieejamu pētījuma datu par tā asociāciju ar KV.

Gēna kodētā olbaltumviela lokalizējas endoplazmatiskajā tīklā, plazmatiskajā membrānā, mitohondriju membrānā, Goldži aparāta membrānā, lizosomā, kodola virsmā un citoskeletā. Tā piedalās glicerofosfolipīdu sintēzē, fosfolipīdu metabolismā (Land ciklā), triacilglicerola sintēzē, embrionālās attīstības laikā – galvas smadzeņu ventrikulārās sistēmas izveides procesā un smadzeņu garozas slāņveida attīstībā. Slimības, kurām ir aprakstīta asociācija, ar izmaiņām šajā gēnā ietver: intelektuālās attīstības slimība;

autosomāli recesīva nesindromu intelektuālā slimība⁷⁰; pie aknu iekaisuma un fibrozes hepatīta vīrusa C pacientiem⁸⁸; kā arī ar alkohola lietošanu saistītas aknu cirozes attīstībā⁸⁹.



7. Attēls. Hromosomas 19q13.42 lokusa lokalizācija (A), *AlphaFold* predikatīvā trīsdimensionālā MBOAT7 gēna struktūra (B)⁷⁰

1.3.11. Proinflammatorie citokīni

Iekaisuma apstākļos kuņģa gļotādā esošās šūnas producē iekaisuma citokīnus. Literatūrā ir aprakstīts polimorfisms gēnu rajonos, kas regulē citokīnu un to receptoru produkciju. Šis gēnu polimorfisms ietekmē iekaisuma atbildes intensitāti un tādējādi arī KV attīstības risku. Atsevišķās populācijās ir aprakstīta interleikīna 1 gēna polimorfisma asociācija ar ne-kardijas *H.pylori* pozitīvu KV, savukārt citu publikāciju dati nesniedz pārliecinošu atbildi. Līdzīgi atšķirīgi dati ir pieejami arī par viena nukleotīda polimorfismu audzēja nekrozes faktora, interleikīna 4, 10 un 12 gēnos. Ir pieejami dati arī par vienlaicīgi vairāku sinerģisku SNP esamību interleikīna 1B, 1RN, interleikīna 10 un audzēja nekrozes faktora gēnos un palielinātu KV risku, ja vienlaikus ir *H. pylori* infekcija⁹⁰.

Plaša pētījumu metananalīze apkopoja datus par interleikīna 1B-31C/T gēna polimorfisma asociāciju ar *H.pylori* infekcijas risku un 1B-511-C/T un interleikīna 8–251T/A gēnu polimorfismu kā riska faktoru ar *H. pylori* asociēto slimību attīstībā, tajā skaitā KV⁹¹.

Eiropas populācijas pētījumā aprakstīja pozitīvu interleikīna 1 gēna asociāciju ar ne-kardijas adenokarcinomu *H.pylori* pozitīviem indivīdiem un interleikīna 8 alēle 251A asociācija ar samazinātu *H.pylori* pozitīvu ne-kardijas KV, bet netika atrasta asociācija ar polimorfismu audzēja nekrozes faktora gēnā⁹⁰.

1.3.12. Radiācija

Palielinātu KV attīstības risku novēroja iedzīvotājiem, kuri atradās radiācijas ietekmes zonā pēc Hirosimas un Nagasaki atombumbu sprādzieniem. Risks ir 4,6 reizes

augstāks gastrointestinālo audzēju attīstībai, ja bērībā ārstēta onkoloģiska slimība. Gadījumos, kad veikta staru terapija vēdera dobumam (ietverot kuņģa zonu), tā pieaug līdz 11,2 reizēm (95%CI, 7,6-16,4)⁶⁰. Riska pieaugumu apraksta arī pieaugušajiem Hodžkina limfomas pacientiem, ja tiek veikta subdiafragmālo limfmezglu staru terapija. Staru terapiju kombinējot ar ķīmijterapijas preparāta – prokarbazīna saņemšanu, risks var pieaugt līdz pat 77 reizēm (OR 77,5, 95%CI 14,7-1452, ja staru terapijas deva >25 Gy). Dakarbazīna un staru terapijas gadījumā OR 8,8, CI95%,2,1-46,6⁹². Sēklinieku vēža pacientiem, kam veikta vēdera dobuma limfmezglu staru terapija, aprakstītais KV attīstības riska pieaugums ir 5,9 reizes⁶⁰.

1.3.13. Ķīmisku vielu ekspozīcija un arod faktori

Starptautiskā epidemioloģijas pētījumā, kurā salīdzināti KV pacienti ar kontroles grupu, augstāku audzēja attīstības risku novēroja: darbos ar augstu putekļu un temperatūras; aromātisko amīnu; ogļu un to derivātu; herbicīdu; pesticīdu; hlora; magnētisko lauku un radiācijas ekspozīciju (periodā, kas ilgāks par vienu gadu)⁹³.

Zviedrijas populācijas pētījumā ir aprakstīts palielināts KV attīstības risks metālapstrādes darbiniekiem OR 1,46 (95%CI 1,1-1,94), tas pieaug līdz 1,65 (95%CI 1,17-2,32), ja industrijā pavadīti > 10 gadi). Palielināts risks ir arī cilvēkiem, kuri strādā ar herbicīdiem OR 1,56 (95%CI 1,13-2,15, darbā ar fenoksiaceteskābēm OR 1,7, 95%CI, 1,16-2,48). Riska pieaugumu nenovēroja darbā ar organiskiem šķīdinātājiem, insekticīdiem, impregnējošiem aģentiem un azbestu⁹⁴.

Profesionālie riska faktori iezīmē iespēju – pielāgot paaugstināta riska profesijās strādājošajiem skrīninga un uzraudzības programmas, kā arī indivīdiem ar citiem zināmiem KV riska faktoriem^{93,94}.

1.3.14. Smēķēšana

Smēķēšana ir nozīmīgākais novērsamais audzēju attīstības riska faktors^{95,96}. Literatūrā ir aprakstīta smēķēšanas asociācija ar kuņģa priekšvēža stāvokļu: hronisku atrofisku gastrītu⁹⁷⁻⁹⁹, intestinālu metaplāziju⁹⁹⁻¹⁰¹ un displāziju¹⁰¹ un invazīva audzēja attīstību¹⁰²⁻¹⁰⁴. Atkarībā no dzimuma un audzēja lokalizācijas 8-52% gadījumu ir asociēti ar smēķēšanu. KV gadījumā tā palielina risku 1,5 reizes. Augstāks risks ir vērojams vīriešiem un kardijas rajona audzēju attīstībai⁹⁵. Plaša pētījumu metaanalīze (33 831 063 indivīdu) apstiprināja, ka OR smēķētājiem 1,61 (95% CI, 1,49-3); bijušajiem smēķētājiem OR 1,43 (95% CI, 1,29-1,59)⁵⁶.

Tomēr ne visu metaanalīžu slēdzieni sakrīt pilnībā. Atšķirīgu rezultātu, attiecībā uz datiem par sieviešu populācijas daļu apkopojā prospektīvu pētījumu metaanalīze. Tajā relatīvais risks vīriešiem (smēķētāji vs nesmēķētāji) bija statistiski nozīmīgs 1,63 (95%CI, 1,44-1,85, p<001), bet sievietēm bez statistiski nozīmīga efekta – 1,3 (95%CI, 1,06-1,60, p=0,122)¹⁰⁵.

Literatūrā ir aprakstīts smēķēšanas radītais tiešais risks, ko nosaka tās laikā organismā nonākušais lielais skaits kancerogēnu savienojumu^{106,107} un netiešais – augstāka *H. pylori* infekcijas prevalence smēķētājiem¹⁰⁸⁻¹¹². Smēķēšanas un *H. pylori* infekcijas asociāciju skaidro ar ieelpoto kancerogēnu iedarbību uz kuņģa gļotādu: brīvie skābekļa

radikāli rada oksidatīvo stresu; toksiskie savienojumi var piesaistīties pie DNS, radot tās bojājumu; palielina iekaisuma šūnu, citokīnu un hemokīnu daudzumu. Aprakstītie mehānismi rada hronisku iekaisumu, kas atvieglo *H.pylori* spējas kolonizēt gļotādu¹⁰⁷. Publicēti ir arī dati, ka smēķēšana samazina veiksmīgas *H. pylori* eradikācijas gadījumu skaitu¹¹³⁻¹¹⁵. Tomēr jāatzīmē, ka pētījumos atšķiras asociācijas nozīmība, kā arī citu nozīmīgu faktoru, piemēram, sociālekonomiskā statusa izvērtējums¹¹⁶.

1.3.15. Diēta

Vairāki prospektīvi un retrospektīvi pētījumi ir analizējuši diētas lomu KV attīstībā. Galvenais šo pētījumu mērķis ir diētas rekomendāciju izstrāde, kas palīdzēs mazināt KV attīstības risku. Tiks atspoguļotas galvenās atziņas no divām lielākajām metaanalīzēm^{56,117} Dārzeņu lietošana uzturā: OR cilvēkiem ar dārzeņu lietošanu ≥ 3 reizes nedēļā bija 0,62 (95% CI, 0,49 – 0,79)⁵⁶, pozitīva ietekme bija vērojama pagatavotu dārzeņu lietošanas gadījumā RR 0,82 (95%CI, 0,63-1,08), kā arī balto dārzeņu lietošanas gadījumā RR 0,67 (95%CI, 0,47-0,95). Negatīvu asociāciju vēroja ar tomātu RR 1,11 (95%CI, 1,01-1,22), spinātu RR 1,21 (95%CI,1,01-1,46) un marinētu dārzeņu lietošanu RR 1,18 (95%CI, 1,02-1,36)¹¹⁷ un otrā pētījumā OR bija 1,28 (95% CI, 1,09 – 1,51)⁵⁶.

Attiecībā uz augļu lietošanu uzturā arī vēroja pozitīvu ietekmi RR 0,93 (95%CI, 0,89-0,98)¹¹⁷, otrs pētījums aprakstīja to lietošanas biežumu – OR cilvēkiem ar augļu lietošanu ≥ 3 reizes nedēļā bija 0,48 (95% CI, 0,37 – 0,63)⁵⁶.

Aprakstot gaļas lietošanu, lielāks tās patēriņš bija asociēts ar lielāku KV attīstības risku RR 1,15 (95%CI, 1,03–1,29)¹¹⁷. OR cilvēkiem, kuri lietoja sarkano gaļu ≥ 4 reizes nedēļā bija 1,31 (95% CI, 0,88 –2,03)⁵⁶. Attiecībā uz zivīm rezultāti atšķīrās viens no pētījumiem aprakstīja OR cilvēkiem, kuri lietoja zivis ≥ 1 reizi nedēļā bija 0,79 (95% CI, 0,61–1,03)⁵⁶, bet otrs analizēja sālītas zivs patēriņu un atrada negatīvu asociāciju RR 1,25 (95%CI, 1,07–1,47). Jāpiemin, ka rezultātu, iespējams, ietekmēja pievienotais sāls, jo iedzīvotājiem ar augstu sāls patēriņu RR bija 1,11 (95%CI, 1,05–1,16).

Alkohola lietošana (visa veida dzērieniem kopā) palielina KV attīstības risku OR alkohola lietotājiem 1,19 (95% CI, 1,1 – 1,29); bijušajiem alkohola lietotājiem OR 1,73 (95% CI, 1,1 –2,56)⁵⁶. Prospektīvajos pētījumos negatīvu asociāciju novēroja alum RR 1,21 (95% CI, 1,02–1,43) un spirtam RR 1,02 (95% CI, 0,77–1,34), bet ne vīnam RR 1,02 (95% CI, 0,77–1,34)¹¹⁷.

Rezultāti atšķīrās aprakstot melnās tējas, zaļās tējas un kafijas lietošanu. Viens pētījums aprakstīja pozitīvu asociāciju zaļās tējas lietotājiem OR 0,88 (95% CI, 0,80 – 0,97)⁵⁶, bet asociāciju neatrada melnās tējas OR 1,00 (95% CI, 0,84 – 1,2)⁵⁶, kafijas OR bija 0,99 (95% CI, 0,88 – 1,11)⁵⁶, bet otrs pētījums neatrada statistiski ticamu atšķirību nevienā no minētajām dzērienu grupām¹¹⁷.

1.3.16. *H. pylori* infekcija

H. pylori infekcija ir sastopama vairāk nekā pusei pieaugušo pasaules iedzīvotāju¹¹⁸. Šīs infekcijas un KV attīstības risku varbūtība tiek aprakstīta kā 2,36 (95%CI 1,98–2,81)^{118,119}. *H. pylori* ir nozīmīgākais riska faktors KV attīstībā. Pasaules datu apkopojumā tās nozīme atzīta 75% (2012. gadā)¹²⁰ un 78% (2018. gadā)¹²¹ KV gadījumu. *H.pylori*

infekcijas sastopamība kopumā pēdējās desmitgadēs mazinās, tomēr starp valstīm joprojām pastāv ārkārtīgi augsta atšķirība^{122,123} (piemēram, Austrijā *H. pylori* prevalance – 18,9% (95%CI 13,1-24,7), bet Nigērijā 88,7% (95%CI, 83,1–92,2)¹²⁴.

1.3.17. EBV vīrusa infekcija

Otrs infekciozais riska faktors, kas ir daudz mazāk pētīts, bet kuram pēdējā laikā ir pievērsta būtiska uzmanība ir EBV¹⁵. Pirmo reizi EBV genoma klātbūtni KV audos aprakstīja Burke et al. 1990. gadā. Vēsturiski EBV ir pirmais aprakstītais onkogēnais vīruss. Ārsts Burkitt, strādājot Āfrikā 1957.–1958. gadā, novēroja vairākus gadījumus, kad bērniem žokļa, siekalu dziedzeru, acu, nervu sistēmā un vēdera rajonā attīstījās audzēji, kurus mikroskopiski veidoja mazas, apaļas šūnas. Viņš izvirzīja hipotēzi, ka visiem bērniem ar žokļa audzēju (ar vai bez izplatības citās orgānu sistēmās) ir viena slimība, sākotnēji nodēvējot to par Āfrikas bērnu sarkomu, kas skar žokli.

Neatkarīgi no Burkitt divi patologi O'Conor un Davies, pētot arhīva materiālos bērnu audzējus, secināja, ka puse no tiem veidojas no retikulo-endoteliālās sistēmas šūnām un Burkitt, aprakstītais pieder pie limfomām. 1961. gadā Burkitt un O'Conor izveidoja kopīgu publikāciju par šo atklājumu. Zinātnieku vidū tā radīja lielu interesi un 1961. gadā Burkitt tika uzaicināts uzstāties Londonas slimnīcā, kur viens no klausītājiem bija patologs Epstein. Intrīgēts par hipotēzi, ka slimības endēmisko dabu nosaka moskītu pārnēsāts vīruss, viņš lūdza Burkitt atsūtīt tālākai izpētei audzēja audu paraugus. Šūnu līnijās, kas izauga no audzēja šūnām, Epstein un doktora studiju viroloģe Barra un Achong identificēja iepriekš neaprakstīta herpes vīrusam līdzīgas daļiņas. Dati par šo atklājumu, vīrusu nodēvējot par Epšteina-Barra, tika publicēti 1964. gadā¹²⁵.

Aprēķini liecina, ka 15-20% visu audzēju ir asociēti ar infekcioziem ierosinātājiem. Lielākā daļa no tiem ir vīrusi (10-12%), bet nelielu daļu veido arī baktērijas un multicekulāri parazīti. Ik gadu aptuveni 1.3 miljoni jauno audzēju gadījumu pasaulē ir asociēti ar vīrusa infekciju¹²⁶. EBV no tiem veido ~ 200 000¹²⁷. Gadījumu skaitu veido pamatā astoņi vīrusi (5 DNS vīrusi – EBV, cilvēka papillomas vīruss, Kapoši sarkomas asociētais herpesvīruss, Merkeļa šūnu poliomasvīrus un hepatīta B vīruss un 3 RNS vīrusi – cilvēka T limfotropiskais vīruss 1 tips, hepatīta C vīruss un cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV).

Vīrusu onkogēnos efektus nosaka trīs pamatmehānismi: 1) vīrusa spēja transformēt inficēto šūnu – vīrusa integrācijas laikā var rasties saimniekšūnas gēnu izmaiņas; atrodoties episomas stāvoklī, vīrusa genoms var ietekmēt šūnas augšanu un dzīves garumu; DNS bojājuma dēļ aktivizējas reparācijas mehānismi, kas daudziem vīrusiem ir nozīmīgi replikācijā, kā arī pieaug ģenētiskā nestabilitāte un mutāciju skaits; 2) vīrusa infekcija var radīt hronisku iekaisumu, kura laikā rodas oksidatīvs saimniekšūnu DNS bojājums; 3) vīrusi spēj radīt saimniekorganisma imūnās sistēmas šūnu darbības traucējumu (piem., HIV)^{126,128}. EBV vīruss (gamma 1 herpesvīrus) ir viens no visbiežāk sastopamajiem vīrusiem pieaugušajiem, sasniedzot 35 gadu vecumu 90-95% populācijas iedzīvotāju ir seropozitīvi. Bērniem inficēšanās parasti norit asimptomātiski, bet pieaugušajiem 35-50% gadījumu kā infekciozā mononukleoze. Pēc akūtās infekcijas fāzes, līdzīgi kā citi herpesvīrusi, infekcija saglabājas latentā formā un ir iespējama tās periodiska reaktivācija¹²⁹.

Audzēji, kuru attīstība asociēta ar EBV infekciju ir:

- 1) difūza lielo B šūnu limfoma – DLBCL (EBV-pozitīvā gados vecāku cilvēku DLBCL; ar hronisku iekaisumu asociētā DLBCL, primārā efūzijas limfoma, limfomatoīda granulomatoze, centrālās nervu sistēmas primāra DLBCL, plazmoblastiskā limfoma);
- 2) Hodžkina limfoma;
- 3) Bērķita limfoma;
- 4) EBV asociētā galētājšūnu NK/T šūnu limfoma – *extranodal natural killer T-cell lymphoma* (angioimunoblastiska T šūnu limfoma; ekstranodālā NK/T šūnu limfoma nazālais tips, agresīvā NK/T šūnu leikoze/limfoma);
- 5) bērnu EBV-pozitīvās T šūnu limfoproliferatīvās slimības (*hydroa vacciniiforme* līdzīgā limfoma; sistēmiska EBV-pozitīva T šūnu limfoproliferatīva slimība bērniem);
- 6) nazofaringeāla karcinoma;
- 7) kuņģa adenokarcinoma;
- 8) leijomiosarkoma imūnkomprimētā saimniekam^{127,129,130};
- 9) imūnsupresētu pacientu limfoproliferatīvās slimības (pēc transplantācijas, iedzimts imūndeficīts, iegūts imūndeficīta sindroms)¹³¹.

Audzēju genoma atlases 2014. gadā publicēja jaunu KV molekulāro klasifikāciju, kurā EBV pozitīvs jeb EBV asociēts kuņģa vēzis tika aprakstīts kā atsevišķs apakštips. Sistēmiskā novērojumu pētījumu apkopojumā tika aprakstīts, ka aptuvenais EBV pozitīvo kuņģa adenokarcinomas gadījumu skaits pasaulē ir 8.29% (Āzijā 7.99%, Eiropā 8.75% un Amerikā 11.9%)¹³².

Pētījumos, kuros tika analizēta EBV-pozitīvo KV pacientu dzīvildze un, salīdzināta ar citiem apakštipiem, rezultāti un secinājumi būtiski atšķiras. Divās plašās meta-analīzēs (pirmā apkopja datus par 8336 pacientiem, no 24 pētījumiem, kuros EBV prevalences variēja no 2.02% līdz 33.3% un vidēji EBV pozitīvi bija 9.3%¹³³; un otrā, kas ietvēra datus par 4599 pacientiem ar vidēji EBV pozitīvo skaitu 8.2%¹³⁴) – EBV pozitīvitate, bija prognostiski labvēlīgs factors^{133,134}. Papildus vēl divi mazāki pētījumi ar 566 (7.2% EBV pozitīvi¹³⁵) un 192 (33.3% EBV pozitīvi¹³⁶) – norādīja uz labāku prognozi EBV pozitīvo pacientu grupā^{135,136}. Tajā pašā laikā ir atrodami arī pētījumi, kuros EBV pozitivitātes asociācija ar dzīvildzes prognozi netika atrasta^{16,137}, vai EBV pozitīvā grupā tā aprakstīta, kā sliktāka¹³⁸.

Iemesli, kas nosaka dzīvildzes atšķirības, nav skaidri. Dažas no izvirzītajām hipotēzēm ir:

- 1) atšķirīga mikrovide audzējā un palielināts limfocītu skaits, kas var realizēt šūnu mediēto citotoksicitāti. EBV-pozitīviem KV mikrovidi veidojošo šūnu komponente ir proporcionāli lielāka, attiecinot pret audzēja šūnām. Ir vērojama nozīmīga T limfocītu infiltrācija (diferenciācijas klastera 8 (CD8+) šūnu attiecība pret diferenciācijas klastera 4 (CD4+) ir ~ 10: 1, ko veicina audzēju šūnu izdalītie hemokīni CCL20, CCL22, CCL17) un dendrītiskās šūnas, kas pārsvarā lokalizējas audzēja šūnu tuvumā. Tomēr salīdzinoši iztrūkst dabīgo galētājšūnu, ir zems B limfocītu daudzums. Stromā sastop arī makrofāģus, no mieloīdās šūnu līnijas attīstījušās supresoršūnas (myeloid-derived suppressor cells) un

audzēju asociētie fibroblasti, kas sekretē proteāzes, noārdot ekstracelulāro matrici un veicinot audzēja šūnu izplatību. Pašas audzēja šūnas sekretē IL-1 β (interleikīnu-1 β), kas ir autokrīns augšanas faktors. Atsevišķos gadījumos vēro arī neitrofilo leukocītu infiltrāciju un ap asinsvadiem mastveida šūnas. Stromas un audzēja šūnas producē augstāku IL-10 (interleikīna-10) daudzumu, kas inhibē T_{h1} (T līdzētājšūnas) šūnas. Mikrovides šūnu mijiedarbība ir nozīmīga audzēja šūnu augšanai, spējai nomākt imūnās sistēmas šūnas, lai tās neiznīcinātu ļaundabīgās šūnas, kā arī ir potenciāls terapeitiskais mērķis^{139,140}.

2) lielāks gēnu mutāciju skaits un neo-antigēnu produkcija. Audzējiem ar augstu gēnu mutāciju skaitu, vēro izteiktāku imūnās sistēmas aktivizāciju. Tam par pamatu ir vīrusa radītās pārmaiņas šūnā, kas rada izmaiņas gan virsmas antigēnos, gan producētajās olbaltumvielās, kas kalpo par potenciālu imūnās sistēmas šūnu mērķi^{126,141,142}. Šis apstāklis ir nozīmīgs arī tādēļ, ka audzēja mutāciju slodze, kas tiek noteikta ar nākamās paaudzes gēnu sekvenēšanas metodi, ir aprakstīta kā prediktīvs biomarķieris, lai identificētu pacientus, kas jūtīgi pret imūnterapijas medikamentiem (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4 jeb citotoksiskās T-limfocītu asociētās olbaltumvielas 4 un programmed cell death protein 1 – PD-1 jeb programmētās šūnu nāves olbaltumvielas 1 inhibitoriem)^{143–145}. Aptuveni 19% kuņģa intestināla tipa adenokarcinomām ir augsta mutāciju slodze (tā definēta kā >20 mutācijas/megabāzi)¹⁴⁶, tomēr biežāk kuņģa adenokarcinomām mutāciju slodze zem 11.4 mutācijām/Mb. Ģenētiskās izmaiņas bija arī par pamatu Audzēju genoma atlasa publicētajai KV molekulārai klasifikācijai, norādot EBV pozitīvam apakštipam – ir augstāka DNS hipermetilācija (CDKN2A promotera hipermetilācija 45%), biežas PIK3CA (80%), ARID1A (55%) un BCOR (23%) gēnu mutācijas, JAK2 (25%) un ERBB2 gēnu amplifikācijas. Nelielai daļai (15%) gadījumu vēro 9p24 lokusu CD274 (zināms arī kā PD-L1) un PDCD1LG2 (zināms arī kā PD-L2) amplifikāciju. Biežas ir nukleotīdu A \rightarrow C transversijas un augsta EBV vīrusa mRNS (messenger ribonucleic acid) un miRNS (*micro ribonucleic acid*) sastopaamība¹⁶, bet retas ir TP53 mutācijas.

Vīrusa producētie neo-antigēni. EBV vīrusa dzīves ciklā izšķir divas fāzes – lītiskā (notiek aktīva vīrusa replikācija) un latentā (vairums olbaltumvielas producējošo gēnu ir neaktīvi). Latentai fāzei izšķir četrus apakštipus: latentā 0, 1, 2 un 3. Tās iedala atkarībā no olbaltumvielu ekspresijas: latentā 3 – tiek ekspresēti 10 gēni, kas veicina B šūnu transformāciju un proliferāciju, tādējādi šajā brīdī šūna ir augsti imunogēna un imūnkompetentā organismā to atpazīst un iznīcina imūnās sistēmas šūnas. Latentā 2 – tiek samazināta imunogēno olbaltumvielu produkcija inficētajās B šūnās – tiek ekspresētas EBNA1 (EBV kodola antigēns 1), LMP1 (latentā membrānas olbaltumviela 1), LMP2, lai tā netiktu iznīcināta. Latentā 1 tiek ekspresēta tikai EBNA1 olbaltumviela, kas nepieciešama vīrusa genoma replikācijai, laikā, kad dalās B limfocītu šūna. Latentā 0 fāzē netiek producētas olbaltumvielas, kuras varētu noteikt organisma imūnsistēma. Latentā 0 fāzē esošie atmiņas B limfocīti var termināli diferencēties par plazmatiskām šūnām, kurās var atkārtoti notikt vīrusa produkcija (lītiskā fāze) un vīrus var tālāk izplatīties epitēlija šūnās.

Otrs neo-antigēnu avots ir patoloģiskas olbaltumvielas, kas tiek producētas, ja vīrusa DNS integrējas nozīmīgos saimniekorganisma gēnu rajonos. EBV vīrusam nonākot šūnā (epitēlijšūnā vai B limfocītā), tas nonāk kodolā. Lielākā daļa EBV vīrusa DNS ir epīsomālā

formā (cirkulāra DNS, kas piesaistīts noteiktam saimnieka šūnas DNS rajonam un satur ~ 90 gēnus), bet daļa integrējas saimnieka DNS¹²⁶;

3) šūnu paaugstināta jutība pret sistēmiskā terapijā izmantotiem medikamentiem¹⁴⁷.

Vadlīnijās ārstēšanas rekomendācijas neatšķiras EBV- pozitīviem un negatīviem pacientiem^{148,149}. NCCN vadlīnijas apraksta EBV statusa izvērtēšanu kā potenciālu biomarkieri personalizētās terapijas izvēlē KV pacientiem, bet šobrīd nerekomendē ikdienā uz to balstīt klīnisko lēmumu pieņemšanu¹⁴⁹. Pamatojoties uz EBV pozitīvajos audzējos atrastajām ģenētiskajām izmaiņām, teorētiski potenciāla aktivitāte varētu būt PIK3/Akt/mTOR inhibitoriem (ap 80% ir PIK3CA mutācija¹⁶), imūnterapijai: PD-1, PD-L1, CTLA-4 antivielām (augsta PD-L1 un PD-L2 ekspresija^{16,150,151}); Janus kināze – JAK2 inhibitoriem, kā arī proteosomu inhibitoriem, pan-histonu deacetilāzes inhibitoriem, antivirāliem medikamentiem un EBV vakcīnām^{16,148,149}.

Ilustrācijai tiks aprakstīti daži imūnterapijas pētījumu piemēri:

1) pētījumā, kurš ietvēra 61 KV pacientus atbildes reakciju uz pembrolizumab (anti PD-1 anti viela) vēroja 100% EBV (n = 6) pozitīviem pacientiem, kas bija augstākā no visām izdalītajām apakšgrupām¹⁵²;

2) pētījumā, kurš iekļāva metastātiskus EBV-pozitīvus KV pacientus (n=9) un imūnterapijā saņēma gan PD-1, PDL1 inhibitorus, PD1 kopā ar ķīmijterapiju, nivolumab vai nivolumab kopā ar ipilimumab (anti CTLA-4), trijiem vēroja daļēju atbildes reakciju, pieciem – slimības stabilizāciju. Dati par laiku līdz slimības progresijai un kopējo dzīvildzi šobrīd vēl nav pieejami¹⁵³;

3) pētījumā, kurā IV stadijas EBV-pozitīviem nazofaringeālas karcinomas pacientiem (n=10), pēc izsmeltām staru un ķīmijterapijas iespējām, izmantoja autologu vīrusa specifisku, citotoksisku T limfocītu transfūzijas, slimības stabilizāciju vēroja sešos gadījumos, secinot, ka šī terapija ir droša un ar objektīvi izvērtējamu atbildi¹⁵⁴.

Viens no iespējamajiem skaidrojumiem, kādēļ imūno kontrolpunktu inhibitori ir aktīvi EBV pozitīvam KV, ir apstākļi, ka šim audzēja apakštipam bieži novēro programmētās nāves liganda 1 (PD-L1) gēna amplifikāciju. Ir zināms, ka PD-L1 ekspresijai ir prognostiska nozīme atbildei uz imūno kontrolpunktu inhibitoriem plaušu vēža gadījumā, bet KV pacientiem tā ir neskaidra. Abiem audzēja apakštipiem (EBVaKV un MSI) ir augsta somatisko mutāciju slodze, kas arī ir aprakstīta, ka prediktīvs rādītājs atbildei uz imūnterapiju^{152,155,156}. Pembrolizumab lietošana NCCN vadlīnijās ir rekomendēta otrajā vai vēlākās līnijās metastātiska KV pacientiem ar augstu MSI un trešajā vai vēlākās līnijās PD-L1 pozitīvai kuņģa adenokarcinomai¹⁴⁹. Šobrīd norit vairāki III fāzes pētījumi imūnterapijas medikamentu efektivitātes izvērtēšanai.

Līdzīgi kā citām vīrusu saslimšanām tiek pētīta iespēja izstrādāt vakcīnas, kas pasargātu no inficēšanās ar EBV un latences fāzes attīstības. Līdz šim lielākā daļa no tām, kā imunizācijas antigēnu izmantoja glikoproteīnu 350 (gp350), kas lielā apjomā sastopams uz vīrusa vīrmas, lai saimniekorganismā izveidotos pret to antivielas. II fāzes klīniskais pētījums parādīja, ka šāda stratēģija samazina par 78% infekciozās mononukleozes sindroma attīstību, bet nepasargāja no inficēšanās ar EBV¹²⁶. Līdzīgi epitopa EBNA3A peptīda vakcīna, kas tika pievienots tetānusa toksīna ūdens-eļļā emulsijai. Tās mērķis bija inducēt

EBV specifisku T šūnu atbildi, kuras atpazītu inficētos B limfocītus latentā III fāzē. Tā veiksmīgi inducēja atbildi CD8+ T šūnās ap 90% gadījumu, bet nepasargāja pret inficēšanos ar EBV, turklāt arī šī stratēģija samazināja infekciozās mononukleozes sindroma attīstību^{157,158}. Tā samazinātā devā tika izmēģināta pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, kuri gaidīja transplantu, kā arī uz neliela skaita veseliem brīvprātīgajiem, secinot, ka organismā veidojas vīrusa specifiska T šūnu atbilde¹⁵⁸. Citu stratēģiju izmantoja antigēna-antivielu konjugātu izveidei tādējādi antigēnu peptīdi nonāktu tieši pie antigēnus prezentējošām šūnām. Viens no piemēriem ir α DEC-205 un EBNA1 konjugāts (antivielas-antigēns), kurš veicināja EBNA1 specifisku CD4+ un CD8+ T limfocītu izveidi. Tās šobrīd ir pētītas *in vitro* un peļu modeļos. Lai palielinātu imūnās sistēmas atbildi tika veidotas vakcīnas, kas saturēja vairākus EBV peptīdus, piemēram, glikoproteīns 350, glikoproteīna H/glikoproteīna L komplekss pievienojot tās bakteriofāga domēnam. Pētījumā, kurā tika izmantoti truši, šādas vakcīnas gadījumā antivielu titri vairāk nekā 100 reizes pārsniedza titrus, kas veidojās vakcinējot izolēti ar gp350. Laboratorijās ir veidotas arī vīrusam līdzīgās daļiņas, kas veidotas kā antigēniem bagātas nanodaļiņas, bet nesatur vīrusa DNS. Viens no piemēriem ir himeriska EBV antigēnu fūzija ar Ņūkāslas slimības vīrusa (Newcastle disease virus) strukturālām olbaltumvielām, arī šīs vakcīnas gadījumā antivielu titri pelēm pārsniedza titrus, kas veidojās vakcinējot izolēti ar gp350. Tomēr līdz šim neviena no profilaktiskajām vakcīnām nav klīniskajā praksē izmantojama^{157–159}.

Terapeitiskās vakcīnas visplašāk ir pētītas nazofaringeālās karcinomas pacientu vidū. Viens no piemēriem ir autologu no monocītiem attīstītu dendrītisko šūnu ekspozīcija LMP2 specifiskai CD8+ epitopa olbaltumvielai. Pēc autotransfūzijas vairāk nekā pusei pacientu pieauga LMP2-specifisku CD8+ T limfocītu skaits un šāds pieaugums saglabājās 3 mēnešus. Daļēju atbildi un slimības stabilizāciju vēroja trim no 16 pacientiem¹⁵⁷. Tomēr kopumā ieguvums no terapeitiskām vakcīnām ir neliels. Labāka izpratne par lītiskā un latentā fāzē ekspresētiem EBV antigēniem varētu veicināt profilaktisku un terapeitisku vakcīnu izveidi¹⁵⁹.

1.4. Kuņģa vēža onkoģenēze

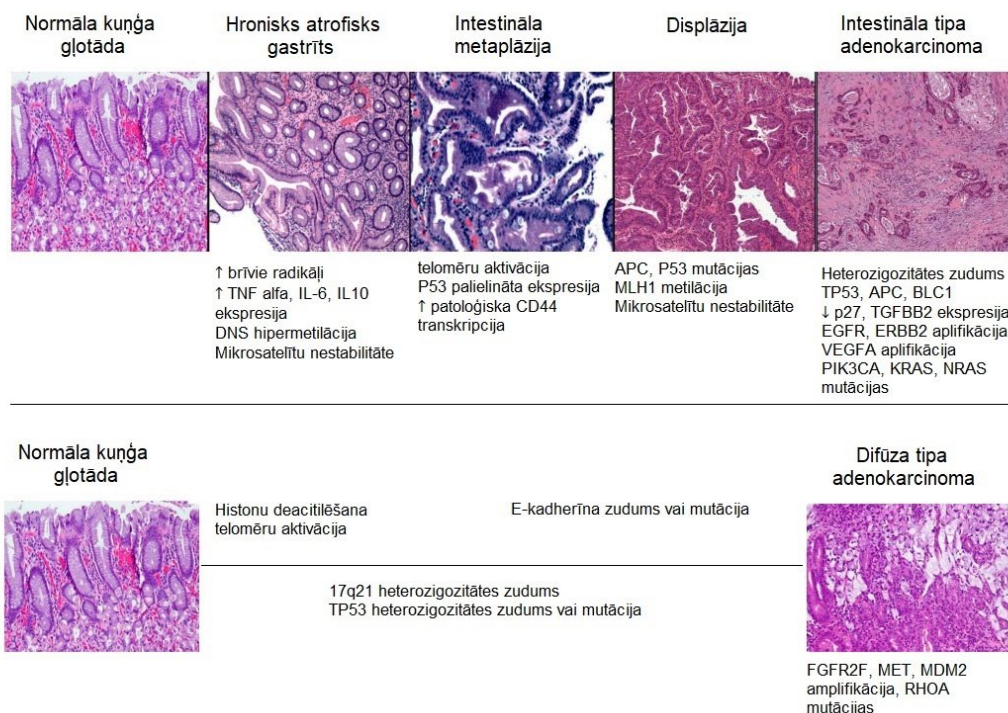
Kanceroģenēzes procesā ir aprakstīta vides faktoru, saimnieka organisma gēnu, kā arī mikroorganismu mijiedarbība^{160–162}. Vides faktoru, sporādisko, pārmantoto gēnu mutāciju un EBV nozīme ir aplūkota nodaļā par riska faktoriem. Turpinājumā tiks sniegts īss ieskats par pētnieka P. Correa aprakstīto kanceroģenēzes kaskādi, audzēja cilmes šūnu teoriju un nozīmīgākā kanceroģēna – *H.pylori* daudzveidīgajiem patoģenēzes mehānismiem.

1.4.1. Kanceroģenēzes P. Correa kaskāde

Vēsturiski 1975. gadā aprakstīja (papildinot 1988. un 1992. gadā) intestinālā tipa audzēju attīstības kanceroģenēzes kaskādi kā pakāpenisku histoloģisku pārmaiņu procesu. Šie soļi ietver – hronisku gastrītu, atrofiju, intestinālu metaplāziju, displāziju un intestināla tipa kuņģa vēzi^{160,163}. Molekulārie pētījumi, kas apraksta ģenētiskās pārmaiņas, sniedz ieskatu par ģenētiskām un epiģenētiskām izmaiņām. Apkopotā veidā histoloģiskas, ģenētiskās un epiģenētiskās izmaiņas parādītas 8. attēlā¹⁶⁰. Nozīmīgākās molekulārās izmaiņas ietver: ģenētisku nestabilitāti, telomerāžu aktivāciju, TP53 zudumu vai mutāciju,

audzēju supresorgēnu inaktivāciju vai mutācijas, metilācijas procesus ar sekojošu gēnu inaktivāciju. Attīstoties zināšanām par molekulārajām izmaiņām, joprojām neskaidrs ir apstākļi vai izmaiņas vienmēr norit secīgi, vai tieši pirms pārveides adenokarcinomā¹⁶⁰.

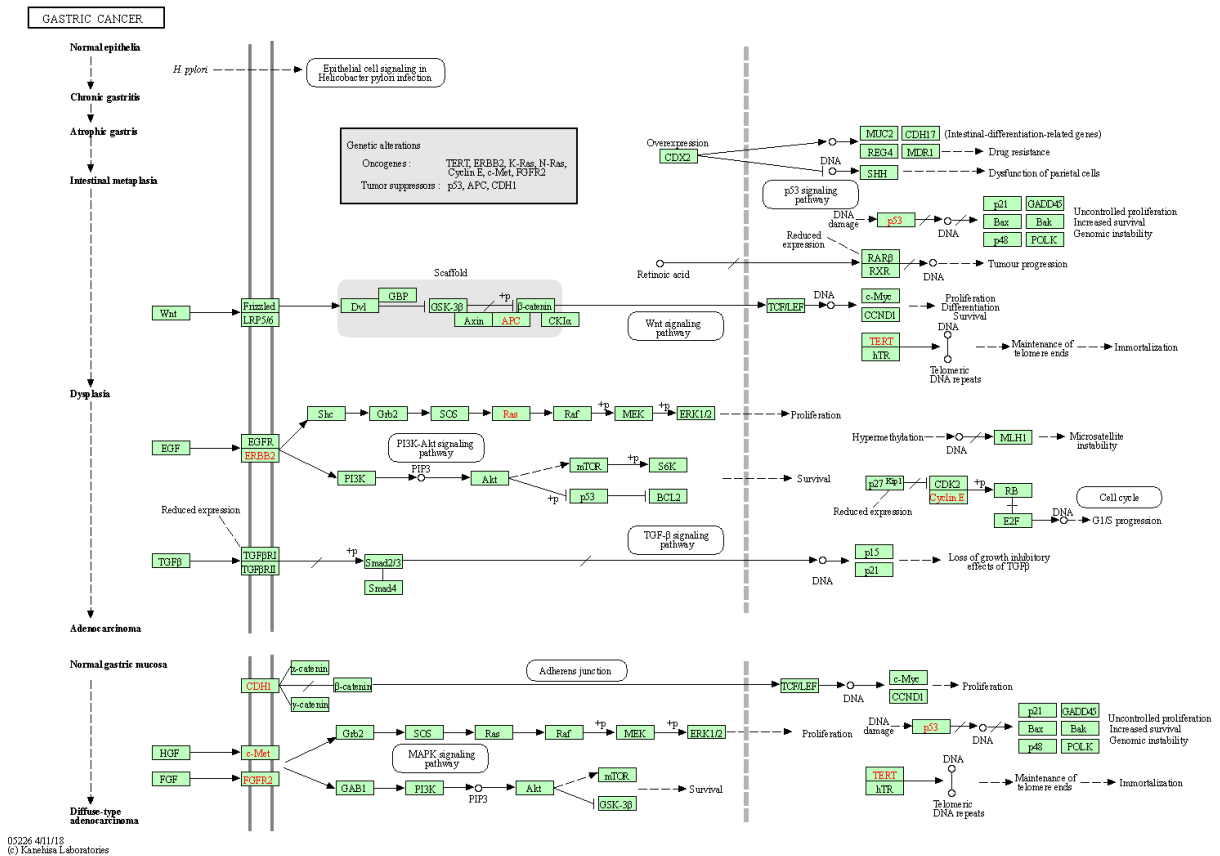
Difūzai adenokarcinomai nav raksturīgas secīgas histoloģiskas pārmaiņas karcinoģenēzes procesā. Nozīmīgākās molekulārās izmaiņas ietver: mikrosatelītu nestabilitāti, E-kadherīna zudumu, amplifikāciju: MDM2 (mouse double minute 2 homolog – MDM2 jeb E3 ubikvintīna-olbaltumvielas ligāze), MET; mutācijas: FGFR2F (fibroblastu augšanas faktoru receptors 2F) un RHOA (ras homolog family member A) gēnos¹⁶⁰.



8. attēls. Morfoloģiskas, ģenētiskas un epigenētiskas izmaiņas kuņģa vēža karcinoģenēzes procesā (attēls adaptēts no avota¹⁶⁰).

Saīsinājumi: TNF alfa – audzēja nekrozes faktors alfa, IL – interleikīns. Gēni: TP53, CD44, APC, BLC1, EGFR, ERBB2, VEGFA, PIK3CA, KRAS, NRAS, FGFR2F, MET, MDM2, RHOA; olbaltumvielas: p53, p27

Detalizēti literatūras avotos aprakstītos patoģenēzes ceļus šūnā apkopo KEGG Pathway datubāze. Tajā līdzīgi kā iepriekšējā attēlā patoģenēzes ceļi atsevišķi ir aprakstīti intestinālas un difūzas adenokarcinomas gadījumā. Ilustrācijai ceļu apkopojošs attēls – 9.¹⁶⁴



9. attēls. KEGG Pathway datubāzes izveidotie intestinālā un difūzā tipa kuņģa vēža kancerogēnēzes ceļi¹⁶⁴

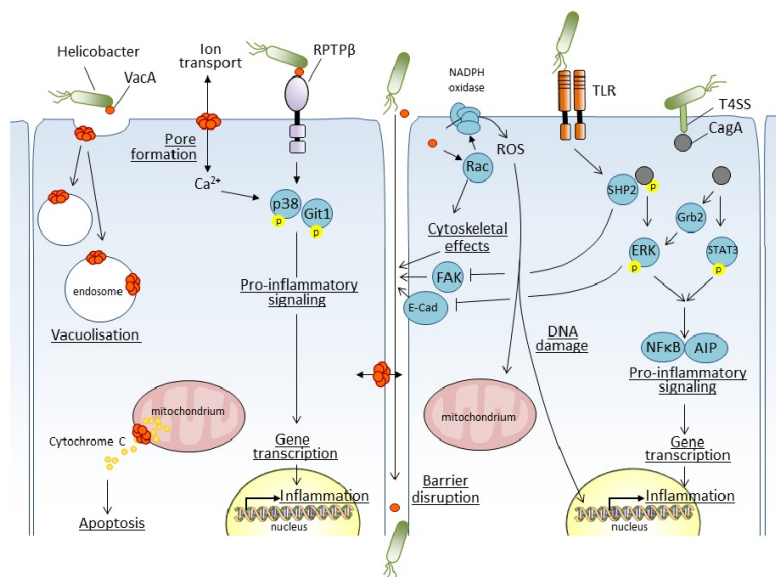
1.4.2. Audzēja cilmes šūnu teorija

Vairumam no kuņģa gļotādas diferencētu šūnu dzīves garums ir īss un tās tiek nemitīgi atjaunotas no dziedzeros esošām poliklonālām cilmes šūnām. Mutācijas, kas rodas diferencētās šūnās (postmitotiskās epitēlija šūnās), netiek nodotas tālāk citām šūnām. Turklāt šūnu dzīves ilgums nav pietiekams, lai uzkrātos mutāciju apjoms, kas izraisa ļaundabīgu pārveidi. Cilmes šūnām dzīves garums ir ilgs (vairākas desmitgades), tās spēj dalīties un atjaunoties un pakāpeniski uzkrāt mutācijas¹⁶⁵. Kancerogēno faktoru ietekmē cilmes šūnās (epitēlijaudu esošās, mezenhimālās, kaulu smadzeņu izcelsmes vai dediferencētās no nobriedušām šūnām) uzkrājas dažādas ar audzēja attīstību asociētas mutācijas, veidojot primitīvas audzēja cilmes šūnas vai vairākus heterogēnus cilmes šūnu veidus. Primitīvām cilmes šūnām piemīt spēja neierobežoti vairoties, sevi atjaunojot, un diferenciacijas potenciāls, veidojot dažādas struktūras audzēja masā. Attīstoties klonālām grupām, attīstību turpina šūnas, kurām izdodas izvairīties no imūnās sistēmas atpazīšanas, optimizējot gēnu ekspresiju un pielāgojoties mainīgajai mikrovidei. Klīniskā nozīme šai teorijai ir potenciāli medikamentu izstrāde (monoklonālu antivielu, himerisku antigēnu receptoru T-limfocītu: CAR-T), kas iedarbosies specifiski uz audzēja cilmes šūnām¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

1.4.3. *H. pylori* ietekme uz kancerogēnēzes procesu

Vairāk nekā 1000 publikāciju, kas pētīja *H. pylori* kolonizāciju, norādīja, ka šis nūjiņveida gramnegatīvs mikroaerofils organisms ir viens no KV attīstības iemesliem. Attiecinātais risks (izvērtējot visus riska faktorus), ko sastāda *H. pylori* KV kancerogēnēzē ir 74 – 78%^{121,161} un Pasaules Veselības organizācija to ir ierindojusi 1. klases kancerogēnu grupā. Neraugoties uz apstākli, ka *H. pylori* ir galvenais KV attīstības iemesls, tikai nelielai daļai (1- 3% kolonizēto indivīdu) attīstās kuņģa epitēlija ļaundabīgas izmaiņas. Šis apstāklis tiek skaidrots ar atšķirīgiem *H. pylori* virulences faktoriem, baktērijas inducētām molekulārām izmaiņām, kas turpina progresēt pēc eradikācijas un saimniekorganisma faktoriem. Saimniekorganisma nozīmi sākotnēji apliecināja dvīņu pētījumi un attīstoties tehnoloģiskajām iespējām arī GWAS pētījumi^{160,168}.

Intestinālas adenokarcinomas attīstības process sākas ar gļotādas iekaisumu, biežāk *H. pylori* izraisītu, retāk autoimūnu. *H. pylori* ir pielāgojusies izdzīvot skābajā vidē, producējot ureāzi, kura katalizē urea pārveidi par slāpekļa un oglekļa dioksīdu, radot buferslāni ap baktēriju un nodrošinot nokļūšanu gļotu slānī. Sasniedzot epitēliju *H. pylori* izmanto matam līdzīgu struktūru (4. tipa sekretorā sistēma – T4SS), lai injicētu citotoksīna asociētā gēna A (CagA) olbaltumvielu saimnieka epitēlija un imūnajās šūnās. Citotoksiskā olbaltumviela ir spējīga izmainīt signāla pārneši šūnā. CagA kodējošos rajonu apraksta 90-95% Āzijā sastopamām *H. pylori* baktērijām, bet Rietumvalstīs tikai ~ 40%. CagA pozitīvas baktērijas ir asociētas ar gandrīz divkārt lielāku KV, kuņģa čūlu un kuņģa limfomas attīstību. Nonākot saimniekšūnā CagA olbaltumvielu fosforilē tirozīnkināzes. Fosforilēšanas procesā tiek aktivēts proto-onkogēns (SHP-2 tirozīna fosfatāze), kas savukārt aktivē mitogēnos signālus ar ekstracelulārās signālu regulējošās kināzes starpniecību un inaktivē citoskeleta olbaltumvielu fokālo adhēzijas kināzi – skat. 10. attēlu¹⁶¹.



10. attēls. *H. pylori* patogēnēzes mehānismi. CagA olbaltumvielas nonākšana epitēlija šūnā, iekaisuma signālu pārvade uz šūnas kodolu, gēnu transkripcijas izmaiņas, iekaisuma process; citoskeleta izmaiņas, šūnu barjeras bojājums, šūnu adhēzijas bojājums, poru formēšana – vakuolizācija un apoptoze¹⁶¹

Ietekme uz citoskeletu izpaužas kā šūnas elongācija, citoskeleta malformācijas, palielināta šūnas motilitāte. SHP-2 aktivēšana asociēta arī ar ekstracelulārās matricas pārveidi, epiteliāli-mezenhimālu transformāciju, kas nozīmīga metastazēšanās procesā, kā arī iekaisuma, proliferācijas un anti-apototisku signāru pārvadi. CagA aktivē arī citus pro-inflamatoros ceļus, aktivējot JAK tirozīnkināzi un transkripcijas aktivācijas ceļu 3. CagA aktivējot Grb2 mazina šūnu adhēziju, ietekmējot e-kadherīnu un beta-katenīnu. Otrs veids, kā baktērija ietekmē E-kadherīnu ir, veicinot tā kodējošā CDH1 gēna metilāciju.

Otrs biežāk aprakstītais virulences faktors ir vakuolizējošais citotoksīns A (VacA). To producē gandrīz visas *H. pylori* baktērijas. Olbaltumvielas nosaukums apraksta tā galveno darbību saimnieka šūnā – vakuolu veidošanos. VacA var, atrodoties uz baktērijas virsmas, piesaistīties pie saimniekšūnas receptora, vai atbrīvotā veidā – nonākt endosomās (šūnas iekšējā vidē) vai izveidot jonu kanālus (šūnas membrānā, mitohondrija membrānā). Sasaiste ar virsmas receptoru tirozīnkināzi RPTP alfa un beta. Beta apakštipa gadījumā tirozīnkināzes aktivitāte tiek inhibēta, pieaug pro-inflamatoro signālu pārvade šūnā (ar p38, G-olbaltumvielas, Git1 starpniecību), epitēlijšūnas sasaiste ar citām šūnām mazinās, attīstās izčūlojums. VacA veicina arī brīvo skābekļa radikāļu veidošanos un mitohondrija bojājumu (inducējot šūnas apoptozi un veicinot iekaisuma procesu). Imūnajās šūnās VacA veicina iekaisuma citokīnu atbrīvošanu (interleikīna 1β– IL1β, IL6, IL8 un audzēju nekrozes faktora alfa^{160,163,168}).

Papildus iepriekš aprakstītajiem CagA un VacA, *H. pylori* producē vēl vairākus iekaisuma mediatorus – neitrofilo aktivējošo olbaltumvielu, peptidoglikānu un lipopolisaharīdu. Iekaisuma vidē lielā koncentrācijā uzkrājas citokīni, homokīni un augšanas faktori, kuri iedarbojas uz epitēlijšūnām. Papildus izdalītie citokīni, veicina makrofāgu un agranulocītu migrāciju, kuri savukārt producē brīvos skābekļa radikāļus. Oksidatīvais stress un nitrātu veidošanās veicina DNS bojājumu, onkogēnu mutāciju veidošanos. Ilgstošs iekaisums veicina atrofiska gastrīta izveidi (dziedzeraudu un skābi producējošo šūnu zudumu), sekundāri – hipergastrinēmiju. Abas aprakstītās pazīmes kopā, savukārt veicina vairāku augšanas faktoru izdali (amfīregulīnu, transformējošo augšanas faktoru alfa, proheparīna-saistošo epidermālam augšanas faktoram līdzīgo augšanas faktoru). Tiem piemīt arī spēja ietekmēt šūnu diferenciācijas procesu – kuņģa epitēlijšūnu pārveidi par kausveida šūnām, kas līdzīgas tievajā un resnajā zarnā sastopamām un sekundāri – mucīna produkciju^{160,162,163,168}.

Saimniekorganisma gēnu polimorfisms ir aprakstīts – iekaisuma citokīnu, epitēlija virsmas receptoru un gēnu, kas regulē autofāgijas procesu vidū¹⁶⁰.

1.5. Kuņģa vēža pacientu mirstības rādītāji un dzīvildze

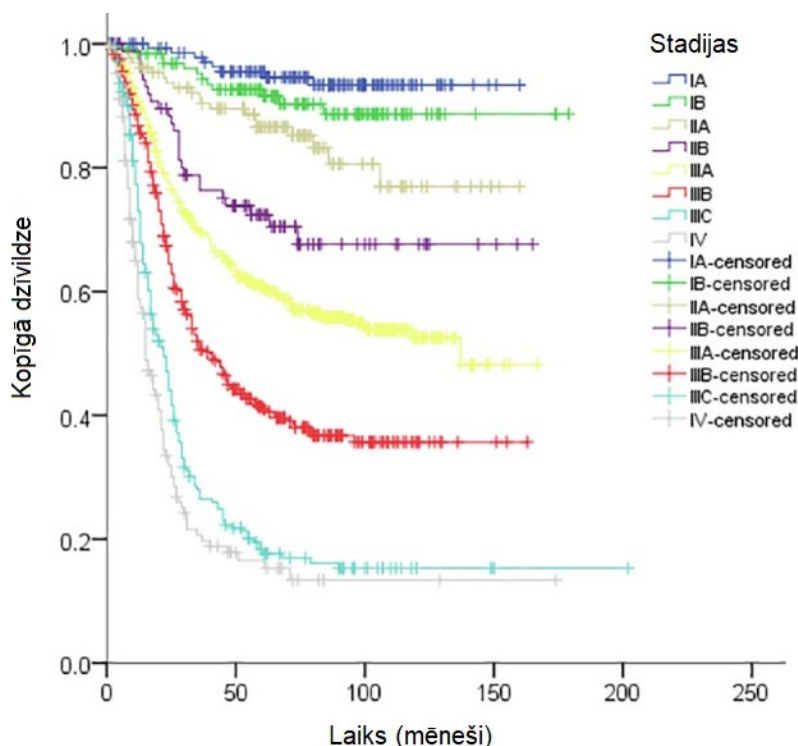
Plašā pētījumā, kurš analizēja izmaiņas KV pacientu mirstība radītājos no 1980. līdz 2018. gadam un iekļāva datus par 48 valstīm, secināja, ka mirstība kopumā mazinās. Vecuma standartizētie mirstības rādītāji 1980. gadā bija no 1,3–25,8, bet 2018. gadā – 1,5–18,5 uz 100 000 iedzīvotāju. Kopumā mirstības rādītāji mazinājās 39 valstīs, 9 rādītāji bija nemainīgi, bet pieauga tikai vienā – Taizemē. No valstīm, kurās mirstība mazinājās, 25 bija Eiropā. Nozīmīgāko mirstības rādītāju mazināšanos aprakstīja Norvēģijā, Igaunijā, Ekvadorā un Somijā¹⁶⁹. To skaidro ar izmaiņām vairākos faktoros: socioekonomisko apstākļu uzlabošanos, labākiem ēdiena uzglabāšanas paradumiem, atsevišķās valstīs *H. pylori* prevalences mazināšanos, plašāku antibakteriālās terapijas nozīmēšanu slimību ārstēšanā, skrīninga programmu uzsākšanu Japānā un Dienvidkorejā, uzlabojumiem diagnostikā un ārstēšanā.

Kopumā KV pacientu dzīvildzes rādītāji ir slikti. Pasaulē vēro rādītāju variabilitāti (labākie tie ir Japānā un Dienvidkorejā), vidējie piecu gadu dzīvildzes rādītāji visām stadijām kopā ir 20-30%. Salīdzinoši piecu gadu dzīvildzes rādītāji visām stadijām kopā Japānā ir 69%, Dienvidkorejā – 67%, Džordanā 56%, Kostarikā 46% un Ķīnā – 35,9%. Labie rādītāji Japānā tiek skaidroti savlaicīgu diagnostiku, 53% audzēju tiek atklāti agrīnā stadijā. Pretstats ir ASV, kur agrīni tiek atklāti tikai 27% audzēju. Dzīvildzi ietekmē vairāki faktori: audzēja tips, stadija diagnostikas brīdī, vecums, dzimums un vispārējais pacienta veselības stāvoklis^{7,170,171}.

Stadijas nozīme diagnostikas brīdī un prognozes stratifikācija ir parādīta 11. tabulā un 11. attēlā¹⁷².

11. tabula. Kuņģa vēža 5 gadu dzīvildzes rādītāji pa stadijām, AJCC 8-tais izdevums¹⁷²

Stadija	5 gadu dzīvildzes rādītāji, %
0 un IA	95,45
IB	87,55
IIA	50,05
IIB	61,78
IIIA	58,8
IIIB	20,36
IIIC	9,78
IV	5,91



11. attēls. Kuņģa vēža pacientu piecu gadu dzīvildzes radītāji pa stadijām (AJCC 8-tais izdevums¹⁷²)

1.6. Kuņģa vēža epidemioloģisko pētījumu apkopojošs projekts – StoP projekts

StoP projekts ir KV epidemioloģisko pētījumu apkopojošs projekts, kas tika uzsākts 2012. gadā. Izveides iniciatīva pieder Itālijas pētnieku grupu apvienībai, kura saņēma atbalstu arī no Itālijas Veselības ministra (*Bando Giovani Ricercatori 2011.–2012. gads*)^{173,174}. Pirmajā StoP projekta tikšanās reizē piedalījās 10 pētnieku grupas (četras no Itālijas, divas no Ķīnas un pa vienai no Grieķijas, Kanādas, Krievijas un Irānas). Projekta dalībnieku uzrunāšanai tika izmantotas vairākas pieejas: 1) elektroniskās datu bāzēs Medline un Embase tika meklētas KV epidemioloģisko pētījumu publikācijas un vadošajam pētniekam nosūtīts uzaicinājums dalībai projektā; 2) nosūtīts uzaicinājums dalībai projektā nozares ekspertiem; 3) nosūtīts uzaicinājums dalībai projektā iesaistīto pētnieku personīgi pazīstamiem nozares speciālistiem; 4) prezentējot StoP projekta datu apkopojumus konferencēs tiek sniegta informācija par projektu un uzaicinājums tajā piedalīties.

Gadu pēc StoP projekta izveides (2013. gada oktobrī) tajā dalību bija apstiprinājušas jau 22 pētnieku grupas no 11 valstīm, apkopojot datus par 9000 KV pacientiem un 23 000 kontroles grupas dalībniekiem¹⁷³. Minimālie kritēriji dalībai projektā ir ≥ 80 histoloģiski apstiprināti KV gadījumi un līdzvērtīgs kontroles grupas dalībnieku skaits. Desmit gadus pēc projekta izveides (2023. gadā) pētnieku grupu skaits ir sasniedzis 33 un pārstāv 16 valstis ar datiem par $>12\ 000$ KV un $> 30\ 000$ kontroles. Pilns dalībvalstu saraksts un pētnieki atspoguļoti tabulā 12.¹⁷⁵ Kopumā no Latvijas apkopoti un nosūtīti dati par 606 KV un 645 kontroles grupas dalībniekiem (228 pāri: tie veidoti pēc dzimuma, vecuma un *H. pylori* seroloģijas starp KV pacientiem un atbilstošas kontroles grupas dalībniekiem).

12. tabula. StoP projekta datu ievākšanas laika periods, dalībvalsts un pētnieki

Datu ievākšanas laika periods, gadi	Pilsēta vai apvidus, dalībvalsts	Vadošie pētnieki
1985.–1997.	Milāna, Itālija	Carlo La Vecchia
1987.–1989.	Harbina, Ķīna	Jinfu Hu
1997.–2007.	Milāna, Itālija	Eva Negri, Carlo La Vecchia
2006. – turpinās	Roma, Itālija	Stefania Boccia
1985.–1987.	4 apvidi, Itālija	Monica Ferraroni, Domenico Palli
1981.–1984.	Atēnas, Grieķija	Dimitrios Trichopoulos, Pagona Lagiou
1994.–1997.	8 provinces, Kanāda	Kenneth C. Johnson
2000.	Taiksinga, Jiangsu, Ķīna	Lina Mu, Zuo-Feng Zhang
1996.–1997.	Maskava, Krievija	David Zaridze, Dmitry Maximovich
2004.–2005.	Ardabila, Irāna	Reza Malekzadeh, Farhad Pourfarzi
2005.–2007.	Ardabila, Irāna	Reza Malekzadeh, Mohammadreza Pakseresht
1991.–1993.	Šanhaja, Kvingdao, Ķīna	Guo-Pei Yu, Zuo-Feng Zhang
1995.	Jangdžonga, Ķīna	Guo-Pei Yu, Zuo-Feng Zhang
1992.–1994.	Ņujorka, ASV	Zuo-Feng Zhang, Robert C. Kurtz
1980.–1990.	Ņujorka, ASV	Joshua Muscat
1999.–2006.	Porto, Portugāle	Nuno Lunet, Bárbara Peleteiro
1998.–2010.	2 apgabali, Zviedrija	Alicja Wolk, Niclas Håkansson
2001.–2004.	Ardabila, Irāna	Reza Malekzadeh, Mohammad Derakhshan
1998.–2010.	2 apgabali, Zviedrija	Alicja Wolk, Niclas Håkansson
2008.–2012.	10 provinces, Spānija	Nuria Aragonés, Vicente Martín, Gemma Castano-Vinyals
1989.–1995.	5 apgabali, Zviedrija	Weimin Ye
1995.–1999.	Valencija, Spānija	Jesús Vioque, Eva M Navarrete-Munoz
2004.–2005.	Meksikas pilsēta, Meksika	Lizbeth López-Carrillo, Raul Ulises Hernández-Ramirez
1989.–1990.	Meksikas pilsēta, Meksika	Lizbeth López-Carrillo, Mary Ward
1994.–1996.	3 apgabali, Meksika	Lizbeth López-Carrillo, Malaquias López-Cervantes
1991.–1994.	Sanpaulu, Brazīlija (brazīlieši)	Shoichiro Tsugane, Gerson Shigueaki Hamada

12. tabulas turpinājums

1991.–1994.	Sanpaulu, Brazīlija (japāņi)	Shoichiro Tsugane, Gerson Shigueaki Hamada
1998.–2002.	Nagano, Japāna	Shoichiro Tsugane
2007.– turpinās	Rīga, Latvija	Marcis Leja, Evita Gašenko
1988.–1993.	Nebraska, ASV	Mary H. Ward, Charles S. Rabkin
1994.–1999.	Grieķija	Antonia Trichopoulou, Anna Karakatsani
1985.–1988.	Somija	Demetrius Albanes, Charles S. Rabkin
1995.–1996.	6 štati, ASV	Linda M. Liao, Charles S. Rabkin

1.7. Eiropas vēža uzveikšanas plāns un Eiropas Komisijas Padomes šībrīža aktivitātes

Eiropas vēža uzveikšanas plāns atspoguļo politisku apņemšanos mobilizēt kolektīvās iespējas Eiropas Savienības valstīs, lai ieviestu uzlabojumus audzēju: 1) prevencijā; 2) agrīnā diagnostikā; 3) diagnostikā un terapijā un 4) dzīves kvalitātes uzlabošanā. Tā mērķis ir veicināt dalībvalstu sadarbību informācijas apmaiņā, digitalizācijā, ieviest jaunās zinātniskās atziņas balstītas izmaiņas klīniskajā praksē, tehnoloģijās un finansiālā atbalsta mobilizēšanu. Plānu pirmo reizi prezentēja Eiropas Komisijas prezidente U.G. von der Leyen 2020. gada novembrī, pilnā apjomā publicēts 2021. gada februārī. To veido 10 galvenās iniciatīvas, un vairāki atbalsta pasākumi.

Izpratni, ka KV ir nozīmīga problēma Eiropas Savienības valstīs, atspoguļo tā izcelšana divās no pamatiniciatīvām:

- 1) audzējus, kurus izraisa infekciozie aģenti, prevencija – minēta KV asociācija ar *H. pylori* infekciju, norādot, ka Komisija palīdzēs nodrošināt pieeju terapijai;
- 2) agrīna diagnostika – minēta nepieciešamība izvērtēt lietderību paplašināt skrīninga programmas, iekļaujot arī prostatas, plaušu un KV.

Citi pasākumi, kas ietekmēs vairākus audzēju veidus, tajā skaitā KV, ir:

- 1) uzlabot iedzīvotāju veselības pratību, papildinot to zināšanas par nozīmīgākajiem riska faktoriem;
- 2) smēķējošas populācijas daļas samazināšana no 25% šobrīd, līdz 5% 2040. gadā;
- 3) mazināt veselībai kaitīgā apjomā alkohola uzņemšanu;
- 4) uzlabot izpratni par veselīgu uzturu un fiziskajām aktivitātēm, uzlabot to pieejamību;
- 5) mazināt vides piesārņojumu, kaitīgu substanču ekspozīciju un radiāciju;
- 6) uzlabot vēža pacientu aprūpi (austi kvalificēti speciālisti, multidisciplināra pieeja, pakalpojumu pieejamība), medikamentu pieejamību, dzīves kvalitāti terapijas laikā un pēc tās;
- 7) kopīgi datu reģistri, uzlabots digitalizācijas process, terapijas rezultātu izvērtēšana¹⁷⁶.

2022. gada decembrī Eiropas Padomes Komisija publicē dokumentu: Padomes rekomendācijas agrīnā diagnostikā prevencijas uzlabošanai. Tā nozīmīgākās atziņas, kas attiecināmas uz KV ir: 1) pierādījumi norāda uz skrīninga efektivitāti krūts, kolorektālā,

dzemdes kakla, kā arī (ierobežotā apjomā, noteiktos apstākļos) plaušu, prostatas un KV gadījumā;

2) plaušu, prostatas un KV skrīninga programmas var tikt ieviestas pakāpeniski, sākotnēji veicot plānošanu, pilotpētījumus, skrīninga programmu izmēģinājumu atbilstoši nacionālajām prioritātēm. Skrīningu plānots ieviest pamatojoties uz Eiropas vadlīnijām un kvalitātes kontroles shēmām. Pirms programmu ieviešanas jāizvērtē nacionālais konteksts – cilvēku un finansiālo resursu pieejamība, izmaksas un veselības aprūpes sistēmas kapacitāte;

3) tiek rekomendē paplašināt organizētā skrīninga programmas – plaušu un prostatas vāzīm un valstīs ar augstu kuņģa vēža incidences un mirstības rādītājiem arī KV. Tomēr ir nepieciešami papildus pierādījumi par skrīninga efektivitāti, izmaksu-efektivitāti un dažādu stratēģiju īstenojamību;

4) valstīs, reģionos ar augstu KV saslimstību un mirstību ir apsverama *H. pylori* noteikšanas un eradikācijas stratēģijas ieviešanas un pētījumi, kas to izvērtētu. Skrīningam programmām ir jāparedz identificēšanas un novērošanas stratēģijas arī indivīdiem ar priekšvēža stāvokļiem, kas nav asociēti ar *H. pylori* infekciju¹⁷⁷.

Slēdziens pieņemts, pamatojoties uz SAPEA (konsorcijs – *Science Advice for Policy by European Academies*) sagatavoto ziņojumu – “Vēža skrīninga uzlabošana Eiropas Savienībā”¹⁷⁷.

SAPEA ziņojums sniedz plašāku izklāstu par skrīninga pamatojamību KV gadījumā. Neraugoties uz apstākli, ka KV gadījumu skaits vairumā Eiropas valstu ir zems, 2020. gadā kopā ir reģistrēti 75 400 gadījumi un 52 100 nāves no šīs slimības. Augstāka saslimstība ir aprakstīta Baltijas reģionā un to kaimiņvalstīs, kā arī Portugālē. KV attīstība ir stingri asociēta ar *H. pylori* infekciju, atsevišķās valstīs tā sasniedz ~ 84%. Tādējādi ir aprēķināts, ka aptuveni 35- 40% KV nāves gadījumu varētu tikt novērsti, identificējot un ārstējot *H. pylori* infekciju. Joprojām trūkst pierādījumu par skrīninga efektivitāti Eiropā, līdzšinējie, plašie pētījumi ir noritējuši Āzijas valstīs. Šobrīd nav pietiekami pierādījumu, lai rekomendētu endoskopisku KV skrīningu Eiropā. Valstīs ar vidēju un augstu KV incidenci, *H. pylori* noteikšanas un ārstēšanas stratēģija sniedz iespēju pasargāt no KV attīstības¹⁷⁸.

Jāatzīmē, Eiropas Padomes sekretariāta un SAPEA ziņojuma atšķirība – pirmajā rekomendēts *H. pylori* noteikšana valstīs, reģionos ar augstu KV saslimstību un mirstību, bet otrajā attiecīgi – valstīs ar vidēju un augstu KV incidenci.

Pamatojoties uz iepriekš aprakstītajiem Eiropas Savienības dokumentiem ir Latvija ir iesaistījies divos nozīmīgos projektos:

1) Kā vadošais, sadarbībā ar 20 partneriem no 14 Eiropas valstīm, LU Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūts piedalās projektā: “Virzībā uz kuņģa vēža skrīninga ieviešanu Eiropas Savienībā (Towards gastric cancer screening implementation in the European Union – TOGAS). Projekta mērķis ir trūkstošo zināšanu papildināšana par vajadzībām attiecībā uz masu populācijas un mērķa grupu skrīningu, informāciju par oportūnistisko skrīningu publiski un privāti organizētu; dažādu KV skrīninga metožu piemērojamības izvērtēšanu Eiropas Savienībā; rezultātu ilgtspējības un atbilstības Eiropas vadlīnijām un kvalitātes nodrošināšanas shēmām izvērtēšana¹⁷⁹;

2) "Kuņģa vēža izplatības mazināšanas paātrināšana Eiropā ar *Helicobacter pylori* izskaušanu" jeb saīsinājumā – EUROHELICAN. Projektā tiks izvērtētas profilakses pasākumu stratēģijas. Slovēnijā tiks veikta *H.pylori* testēšana un baktērijas izskaušana 30 – 34 gadus vecu iedzīvotāju grupā. Savukārt ar Latvijā jau iepriekš iegūtiem datiem tiks veikta *H.pylori* testēšanas un baktērijas izskaušanas stratēģijas ilgtermiņa ietekmes analīze¹⁸⁰.

Balstoties pētījumu rezultātos, Pasaules Veselības organizācijas, Starptautiskās Vēža izpētes aģentūras un Pasaules Veselības organizācijas eksperti izstrādās rekomendācijas KV profilakses pasākumu ieviešanai un to efektivitātes izvērtēšanai Eiropas līmenī. Izveidotās vadlīnijas un rekomendācijas Eiropas valstīm palīdzēs iekļaut šos KV profilakses pasākumus savās veselības aprūpes prioritātēs^{179,180}.

Sekojoši apkopotas Eiropas vēža uzveikšanas plānā un citos Eiropas Savienības dokumentos aprakstītās vajadzības attiecībā uz kuņģa vēža skrīningu:

- 1) apzināt nacionālajās prioritātes Eiropas Savienībā atbilstoši KV incidencei, mirstībai, cilvēku un finansiālo resursu pieejamībai, izmaksām un veselības aprūpes sistēmas kapacitātei;
- 2) apkopot informāciju par efektīvas programmas aptveri un piemērotību – masu populācijas vai mērķa grupu skrīnings; vidējas un augstas vai tikai augstas saslimstības valstīs;
- 3) nepieciešama dažādu KV skrīninga metožu piemērojamības izvērtēšana Eiropas Savienībā;
- 4) nepieciešama skrīninga un identificēšanas programmas indivīdiem ar priekšvēža stāvokļiem, kas nav asociēti ar *H. pylori* infekciju;
- 5) apkopot skrīninga stratēģiju pētījumu ilgtermiņa ietekmes rezultātus Eiropas Savienībā;
- 6) nepieciešamas rekomendācijas par KV profilakses pasākumu ieviešanu un to efektivitātes izvērtēšanu Eiropas līmenī.

1.8. Kuņģa vēža primārā, sekundārā profilakse un īss vadlīniju pārskats

KV saslimstības slogu varētu mazināt, īstenojot efektīvus primārās un sekundārās profilakses pasākumus¹¹. Turpinājumā tiks sniegts ieskats to definīcijās un ietvertajos pasākumos, kā arī nozīmīgākajās vadlīniju rekomendācijās un to pretrunu ar ikdienas praksi.

1.8.1. Primārā profilakse

Primārās profilakses mērķis ir novērst audzēju attīstību, mazinot kaitīgo faktoru ietekmi. To var realizēt individuālā un populāciju līmenī. Pasākumi tās īstenošanai sasniedzami ar izglītošanu un likumdošanas normām un ietver:

- kancerogēnu ekspozīcijas mazināšanu (tajā skaitā *H.pylori* transmisijas mazināšanu un eradikāciju)^{12,13,14};
- vakcināciju; vides modifikāciju;
- veselīga dzīvesveida paradumu veicināšana individuālā un sabiedrības līmenī (fizisko aktivitāšu labvēlīgās ietekmes skaidrošana, veselīga uztura paradumu izkopšana, kaitīgo paradumu mazināšana)¹⁸¹.

H. pylori noteikšana un eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā kā KV preventīva metode ir efektīvāka pirms priekšvēža stāvokļu attīstības, to rekomendē gan starptautiskās¹⁸², gan Eiropas vadlīnijas¹⁸³.

1.8.2. Sekundārā profilakse

Sekundārās profilakses mērķis ir priekšvēža stāvokļu vai audzēju atklāšana asimptomātiskā vai agrīni simptomātiskā populācijā, lai novērstu to tālāku progresēšanu, invazīva audzēja attīstību, mirstību. Pasākumi tās īstenošanai ietver: skrīningu un agrīnu diagnostiku.

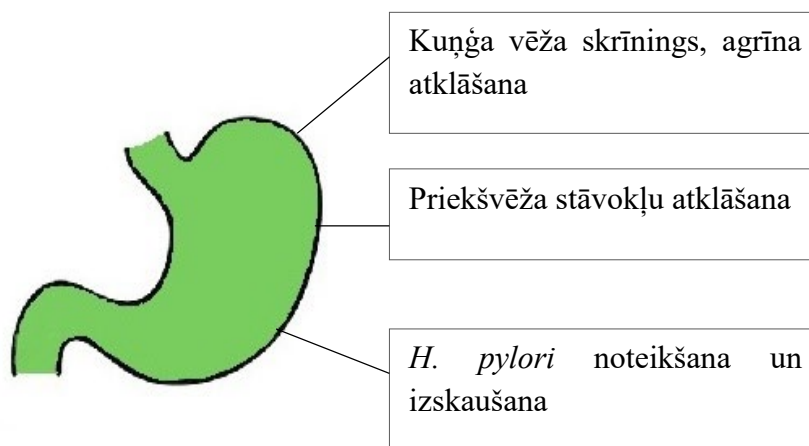
Skrīnings tiek definēts – sistēmiski veikts tests, asimptomātiskā populācijā ar mērķi identificēt indivīdus ar izmainītiem rādītājiem, kas varētu liecināt par audzēju. Šādiem indivīdiem ir nepieciešama tālāka izmeklēšana. Agrīna diagnostika tiek definēta – agrīna audzēja atklāšana indivīdiem ar slimības simptomiem. Veids tās sasniegšanai ir populācijas iedzīvotāju un veselības profesionāļu izglītošana, atkārtota informēšana par agrīnām slimības pazīmēm un simptomiem^{11,184}.

Dienvidkoreja un Japāna ir vienīgās valstis pasaulē, kurās tiek īstenots populācijas KV skrīnings¹⁸⁵. Līdz 2015. gadam Japānā un Dienvidkorejā rekomendētais skrīninga uzsākšanas vecums ≥ 40 gadi, metode Japānā – kuņģa radiogrāfija vienu reizi gadā, bet Dienvidkorejā kuņģa radiogrāfija vai endoskopija reizi divos gados. Pēc 2015. gada vadlīnijas tika mainītas, rekomendējot Japānā skrīningu uzsākt ≥ 50 gadu vecuma, kuņģa radiogrāfija vienu reizi gadā, endoskopija reizi divos līdz trijos gados; Dienvidkorejā vecuma grupa 40 – 75 gadi, skrīninga metode endoskopija reizi divos gados⁹. Lai gan šāda pieeja ir nodrošinājusi labus rezultātus Āzijā, šobrīd nav pierādījumu par tās izmaksu efektivitāti citās pasaules valstīs¹⁸⁶.

Citas literatūrā aprakstītās potenciālās skrīninga metodes ir pepsinogēnu noteikšana asinīs, kura pamatā vērsta uz priekšvēža stāvokļu atklāšanu¹⁸⁷, *H. pylori* noteikšana un eradikācija¹⁸³, kā arī elptesti, kuros nosaka VOCs¹⁸⁸.

Eiropas audzēju kontroles kvalitātes uzlabošanas vadlīnijas (European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control – CanCon¹⁸⁹) attiecībā uz KV skrīningu apraksta vairākas stratēģijas:

1. KV skrīnings, agrīna atklāšana – realizējams ar endoskopiju, rentgenogrāfiju;
2. priekšvēža stāvokļu atklāšana;
3. galvenā kancerogēnā faktora *H.pylori* noteikšana un izskaušana¹⁸⁹, shematiski tās attēlotas 12. attēlā.



12. attēls. Eiropas audzēju kontroles kvalitātes uzlabošanas vadlīniju (CanCon¹⁸⁹) kuņģa vēža skrīninga stratēģijas

1.8.3. Īss vadlīniju pārskats

1.8.3.1. Kuņģa vēža skrīnings (endoskopija)

Vadlīniju viedoklis sakrīt, rekomendējot endoskopijas izmeklējumu KV populācijas skrīningā tikai valstīs ar augstu saslimstības risku, kur ir apstiprināta izmaksu efektivitāte^{189,190}.

Divās no vadlīnijām ir norāde, ka apsverama iespēja vienlaikus veikt kuņģa (endoskopiju vai neinvazīvos testus) un zarnu vēža skrīningu^{190,191}. Pētījums, kas pamato šādu pieeju, bija veikts Portugālē (valstī ar vidēju KV saslimstības risku). Tajā pēc pozitīva slēpto asiņu testa vienlaikus veica kuņģa un zarnu vēža skrīninga endoskopijas izmeklējumus un tika secināts, ka pieeja ir izmaksu efektīva¹⁹⁰.

Cita pieeja ir riska grupu izdalīšana. Šajā aspektā vadlīniju viedokļi ir pretrunīgi. Maastricht VI vadlīnijas rekomendē endoskopisku izmeklēšanu indivīdiem, sākot no 45 gadu vecuma, ar ne-pārmantoto KV ģimenes anamnēzē pirmās pakāpes radniekam¹⁹¹. Taipei vadlīnijas pievienojas, šai indikācijai tikai daļēji, formulējot endoskopijas nepieciešamību *H. pylori* pozitīviem indivīdiem ar ne-pārmantoto KV ģimenes anamnēzē pirmās pakāpes radniekam, bet neprecizē skrīninga sākšanas vecumu. Turpinājumā minētas arī citas riska grupas, kurām *H. pylori* pozitivitātes gadījumā rekomendē endoskopiju: augsta riska populācijās indivīdiem vecumā > 50 gadiem, vīriešu dzimumu, smēķētājus un indivīdus ar seruma pepsinogēnu attiecību I/II < 3¹⁹². Pilnīgā pretrunā ir MAPS II

aprakstītais, ka klīniskās rekomendācijas par diagnostiku un uzraudzīšanu nevar balstīt uz vecumu, dzimumu un *H. pylori* virulences faktoriem, kā arī saimniekorganisma ģenētiskiem faktoriem¹⁹⁰.

Vadlīniju viedoklis sakrīt, KV riska grupā iekļaujot indivīdus ar histoloģiskajām pārmaiņām kuņģa gļotādā: atrofiju, intestinālu metaplāziju (OLGA un OLGIM III un IV pakāpe) un displāziju^{182,189–192}.

1.8.3.2. Priekšvēža stāvokļu atklāšana

Priekšvēža stāvokļu atklāšanā nozīmīgākie ir endoskopijas izmeklējumi, kurus papildina seroloģiskie testi. Neprecizētas dispepsijas gadījumā jauniem pacientiem < 50 gadiem, bez citiem riska faktoriem un simptomiem, kas var norādīt uz malignitāti – rekomendē neinvazīvos testus. Tie ir ¹³C urea elptests un monoklonālais antigēna tests fēcēs *H. pylori* diagnostikai. Tomēr vecumā > 50 gadiem ir nepieciešama endoskopiska izmeklēšana, kuru papildina ar seroloģiskiem testiem¹⁹¹. Atklājot histoloģiskās izmaiņas, vadlīniju nostāja ir līdzīga un aprakstīta iepriekš^{182,189–192}.

1.8.3.3. *H. pylori* noteikšana

Nozīmīgākā pretruna starp vadlīnijām un klīnisko praksi atklājas attiecībā uz *H. pylori*. Visās vadlīnijās (Maastricht VI, Taipei, Kyoto, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines un MAPSII) noteiktās populācijās vai tās grupās tiek rekomendēta *H. pylori* noteikšana un eradikācija, tomēr klīniskajā praksē tā nav ieviesta nevienā pasaules valstī.

Atšķirīgi ir formulētas testēšanas mērķa grupas. Maastricht VI vadlīnijas rekomendē populācijas *H. pylori* testēšanas un eradikācijas programmas iekļaut veselības prioritātēs reģionos ar vidēju un augstu KV saslimstības risku¹⁹¹. Taipei formulējums – ir rekomendēta populācijās ar augstu incidenci vai mirstību no KV¹⁹². Pasaules Gastroenterologu vadlīnijas rekomendē populācijas *H. pylori* testēšanas un eradikācijas programmas jauniem pieaugušajiem valstīs ar augstu slimības slogu un pietiekamiem finansiāliem resursiem¹⁰. Viedoklis par izmaksu efektivitāti ir minēts divās no tām: programmas ir izmaksu efektīvas reģionos ar vidēju un augstu KV saslimstības risku¹⁹¹ un izmaksu efektivitāte ir vislielākā jauniem pieaugušajiem (20-40 gadu vecumā) reģionos ar augstu incidenci vai mirstību no KV, papildus tā samazina transmisiju ģimenēs bērniem¹⁹².

Taipei vadlīnijas papildus uzsver, ka populācijas *H. pylori* testēšana un eradikācija integrējama nacionālās veselības prioritātēs, lai optimizētu resursu izmantošanu (efektivitāte pamatota augstas saslimstības reģionos, vidējas saslimstības zonās – integrējama esošajās skrīninga programmās, zema riska – piemērota augsta riska etniskās grupās vai imigrantiem no augsta riska reģioniem)¹⁹².

Viedokļi sakrīt attiecībā par *H. pylori* testēšanas un eradikācijas nozīmi pēc endoskopiskas agrīna KV rezekcijas^{182,191,192}, kā arī pirms atrofiska gastrīta un intestinālas metaplāzijas attīstības^{10,182,192}. Papildus aprakstot arī eradikācija ietekmi uz KV riska mazināšanu gļotādas atrofijas gadījumā, kas atkarīgs no atrofijas klātbūtnes, izteiktības un izplatības¹⁸² (ne-atrofiska hroniska gastrīta un atrofiska gastrīta gadījumā^{190,191}). To var apsvērt pacientiem ar intestinālu metaplāziju, ar piebildi, ka reversibilitāti nenovēro, bet var palēnināt progresiju¹⁹⁰.

Maastricht VI vadlīnijās atzīmēta arī nepieciešamība turpināt darbu pie *H. pylori* profilaktiskās vai terapeitiskās vakcīnas izstrādes¹⁹¹.

Jāatzīmē, ka potenciālie ilgtermiņa efekti pēc *H. pylori* eradikācijas nav pilnvērtīgi izvērtēti klīniskajos pētījumos, un populācijas līmenī antibakteriālā terapija var veicināt rezistences pieaugumu patogēnos. Vadlīnijās nav skaidri formulēts vecums, kad eradikācija veicama. Vadlīniju pretrunu un datu trūkuma dēļ CanCon rekomendē pētījumu izstrādi, kas palīdzēs rast atbildes par īstermiņa un ilgtermiņa ieguvumiem un zaudējumiem, īstenojot *H. pylori* noteikšanu un eradikāciju dažādās populācijās¹⁸⁹.

1.9. Gaistošie organiskie savienojumi un to potenciāls audzēju diagnostikā

1.9.1. Gaistošo savienojumu pielietojums medicīnā un vēsturisks ieskats

Audzēju diagnostika mūsdienās balstās uz vairākiem klīniskiem izmeklējumiem: radiogrāfiju, kompjuertomogrāfiju, magnētiskās rezonanses izmeklējumiem, pozitronu emisijas tomogrāfiju, endoskopiju, ultrasonogrāfiju, citoloģiju un biopsiju. Papildus šiem papildus zināšanas sniedz arī molekulārie izmeklējumi: ģenētiskie un audzēju olbaltumvielu. Minētās metodes ir pierādījušas savu efektivitāti, tomēr jāatzīmē, ka tām piemīt zināmi trūkumi, dažas no tām ir invazīvas, dārgas, laikietilpīgas, vai ar ierobežotu pieeju specializētos centros. Tādēļ pastāv liela interese par mazināzīviem un lētiem testiem audzēju noteikšanā. Pētījumi par VOCs potenciālo izmantošanu audzēju diagnostikā aizsākās 1980-to gadu vidū, uzlabojoties tehnoloģiskām iespējām¹⁹³.

VOCs, kurus izdala cilvēka organisms atspoguļo gan normālus fizioloģiskus procesus, gan slimības. Tos var analizēt, izmeklējot: izelpoto gaisu, gaisu virs audzēju šūnām, ādas virsmu, asinis, siekalas, fēces un urīnu¹⁹³⁻¹⁹⁵. Izpēte aprakstīta dažādu slimību kontekstā (diabēts, astma, gastrointestinālas, psihiatriskās, kardioloģiskās un neiroloģiskās slimības; infekciozas slimības: tuberkuloze, COVID19 infekcija, malārija^{193,196}), tajā skaitā audzēju^{19,20}.

Etanola noteikšana izelpotajā gaisā ir visbiežāk izmantotais elptests mūsdienās¹⁹⁷. Klīniskajā praksē ir apstiprināti vairāki neorganisko izelpas marķieru testi: ¹³C-urea elptests *H. pylori* infekcijas noteikšanai (¹³CO₂)¹⁹⁸⁻²⁰¹, astmas terapijas monitorēšanā (slāpekļa oksīds – NO)²⁰²⁻²⁰⁴, ūdeņradi (H₂) un metānu (CH₄) tievo zarnu baktēriju proliferācijas sindroma diagnostikā²⁰⁵.

Audzēju gadījumā tiek pētīts VOCs noteikšanas pielietojums: diagnostikā, populācijas stratifikācijā personalizētas terapijas izvēlei, terapijas efektivitātes un agrīnā slimības recidīva vai progresijas izvērtēšanā^{20,206,207}.

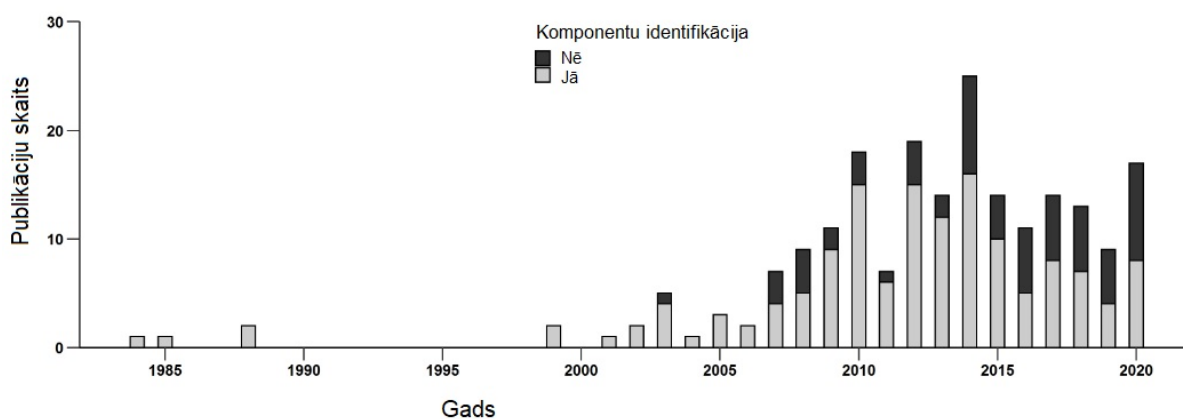
Līdz šim veikto pētījumu dati liecina, ka dažādu audzēju gadījumā nav viena noteikta VOCs, kas kalpotu par slimības biomarķieri, bet gan VOCs kopums, kas nosakāms pacientiem ar audzēju. Pirms šīs daudzsološas metodes izmantošanas klīniskajā praksē ir nepieciešams papildināt zināšanas par VOCs izcelsmi organismā, kā arī apstiprināt līdz šim iegūtos datus plašākā populācijā²⁰. Darbs turpinās pie tehniskā nodrošinājuma un metodikas pilnveidošanas¹⁹³.

Vēsturiski pirmās liecības par spēju vērtēt veselības stāvokli pēc izelpas atrodamas jau pirms mūsu ēras sākuma. Hipokrāts ir aprakstījis (460.–370. gads pirms mūsu ēras) *fetor*

oris un fetor hepaticus attiecīgi kā mutes dobuma un aknu slimības raksturojošas pazīmes. Lavoisier 1784. g. aprakstīja, ka metabolisma procesa laikā jūrascūciņai rodas siltums un oglekļa dioksīds²⁰⁸. Nebelthau 1897. gadā aprakstīja acetona diabēta pacientu izelpā²⁰⁹. Anstie 1874. gadā ar kolorimetrijas metodes palīdzību pētīja etanola klātbūtni izelpotajā gaisā. Tikai pēc gāzu hromotogrāfa un masu spektrometra izveides un abu iekārtu apvienošanas (McLafferty un Gohlke²¹⁰ 20. gadsimta vidū), Pauling 1971. gadā pirmo reizi aprakstīja 250 VOCs izelpotā gaisā²¹¹. Uzlabojoties analītiskajām tehnoloģijām ik gadu pieaug arī VOCs vēltīto publikāciju skaits²¹².

Eiropas Savienībā un Latvijas likumdošanā pieejamā VOCs definīcija ir: organisks savienojums, kura viršanas sākuma temperatūra ir 250°C vai zemāka, ja standartspiediens ir 101,3 kPa^{213,214}. Amerikas Vides Aizsardzības aģentūra kā vienu no VOCs definīcijām min: oglekli saturoši organiski savienojumi, kuri spēj iztvaikot (no šķidrums pārvērsties tvaikā) normāla atmosfēras spiediena un temperatūras apstākļos²¹⁵.

VOCs noteikšana tiek izmantota vairākās nozarēs: vides piesārņojuma novērtēšanā; pārtikas, dzērienu un smaržu rūpniecībā; noziegumu apkarošanā un medicīnā²¹¹. Medicīnā laika periodā no 1994. līdz 2020. gadam bija reģistrēti 706 klīniskie pētījumi. No 1985. gada līdz 2020. gadam publicēti 208 pētījumi par VOCs audzēju pacientiem. Publikāciju skaita pieaugums dinamikā un komponentu identifikācija ir parādīta 13. attēlā¹⁹³.



13. attēls. Gaistošo organisko savienojumu publikāciju skaita pieaugums dinamikā un komponentu identifikācija¹⁹³

Lielākā daļā publikāciju tika aprakstīts plaušu (n=118), kolorektāls (n=26) un krūts (n=21) vēzis. Pārējās 72 aprakstīja kuņģa (n=11), galvas un kakla (n=11) prostatas (n=11), urīnpūšļa (n=8), olnīcu (n=5). Leikoze, melanoma un nieru vēzis veido ~1% no visām publikācijām. Biežāk analizētais materiāls bija izelpotais gaiss, tam sekoja šūnu kultūras (13%) un urīns (12%), bet pārējie materiāli aprakstīti < 10% gadījumu. Diagnostikā biežāk izmantotās metodes bija: gāzu hromatogrāfija-masu spektrometrija (GC-MS) ar 126 publikācijām (61,5%), mākslīgās olfaktorās sistēmas jeb e-deguns n=75 (36%), jonu plūsmas caurules masu spektrometriju (SIFT-MS) n=11 (6,3%) un protonu pārnese reakcijas masu spektrometriju (PTR-MS) n=4 (2%), jonu mobilitātes spektrometrija (IMS) n=7 (3,4%) un šķidrā hromatogrāfija kombinācijā ar masu spektrometriju (LC-MS) n=2 (1%)¹⁹³.

1.9.2. Endogēnie un eksogēnie gaistošie organiskie savienojumi

Pēc izcelsmes VOCs var iedalīt eksogēnos un endogēnos. Eksogēno VOCs izcelsme ir asociēta ar vidi un indivīda paradumiem. Organismā tie nonāk ar ieelpoto gaisu un tiek izvadīti izelpas laikā. No vides faktoriem ir minami: tīrīšanas šķidrums, personīgās higiēnas produkti, ar plastikāta produktiem asociēti VOCs, degšanas procesos izveidojušies VOCs, gaisa piesārņojums – industriālais, transporta gāzu emisija. No personīgiem ieradumiem minami VOCs, kas nonāk organismā: smēķēšanas laikā, ar ēdienu un pārtikas piedevām, ar dzērieniem un medikamentiem. Iespējamā ekspozīcija, ir jāņem vērā, veicot izelpas analīzi. Endogēno VOCs avots ir organisma normālu un patoloģisku metabolo procesu norises produkts, kā arī mikrobioma izdalītie. Tie var tikt producēti gan elpceļu reģionā, gan citviet organismā un nonākt izelpā ar asins plūsmu. Galvenie bioķīmiskie procesi to izveidē ir: oksidatīvais stress, lipīdu peroksidācija, reakcijas, kuras katalizē citohroma p450 sistēma un aknu enzīmi. Papildus VOCs profilu ietekmē arī indivīda vecuma, dzimums, etniskā piederība un dzīvesstils (fiziskās aktivitātes)^{216,217}.

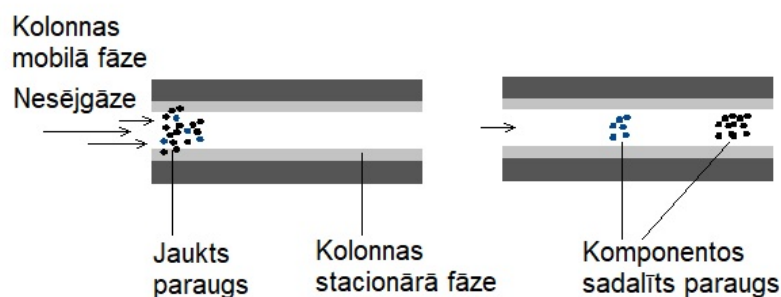
1.9.3. Gaistošo organisko savienojumu analītiskās metodes un sensori

VOCs izvērtēšanai izelpā izmanto gan analītiskās metodes, gan sensorus. No tām par “zelta standartu” kvantitatīvai un kvalitatīvai VOCs izvērtēšanai ir atzīta GC-MS. No citām ir minamas: selektēta jonu plūsmas caurules masu spektrometru (SIFT-MS), protonu pārnese reakcijas masu spektru (PTR-MS), jonu mobilitātes spektrometriju (IMS) un sekundāru elektrospreju jonizācijas masu spektrometru (SESI-MS). Daži no faktoriem, kas kavē plašāku šo metožu izmantošanu klīniskajos pētījumos un nonākšanu praksē ir: lieli izmēri, dārga aparatūra, nepieciešams specializēts, apmācīts personāls, prekoncepcijas procedūra un laiktīpīgais analīzes process^{216,218}. Viens no tehniskajiem veidiem ierobežojumu pārvarēšanai bija elektronisko sensoru sistēmu jeb mākslīgo olfaktoro sistēmu jeb e-deguna izveide. Sensoru galvenās priekšrocības ir relatīvi zemās izmaksas, vienkārša lietošana, nelieli izmēri, viegli transportēt, īss sensora atkopšanās laiks un ātri iegūstami rezultāti. Sensori var tikt veidoti selektīvi viena noteikta savienojuma noteikšanai vai vairāku vielu kopumā (modeļa noteikšanai). Lai to paveiktu atsevišķu sensoru elementu signāli tiek apkopoti un analizēti ar statistiskiem modeļu atpazīšanas algoritmiem. Lai izvērtētu sensoru piemērotību slimību diagnostikā (spēju noteikt VOCs asociāciju ar slimību), tiek izmantotas dažādas mašīnmācīšanās metodes: atbalsta vektoru mašīnas, k-tuvākais kaimiņš (k-nearest neighbour) un mākslīgā neironu tīkli. Šobrīd turpinās darbs pie jaunu nanomateriālu un ierīču izveides²¹⁶.

VOCs analīzi var veikt tūlītēji (izelpa tiek veikta instrumentos, kas savienoti ar analītisko sistēmu) vai pēc noteikta laika perioda (izelpu uztverot nesējsistēmā, uzglabājot un transportējot līdz analītiskajam instrumentam). Tūlītējai jeb reālā laika VOCs analīzei var izmantot: izmanto SIFT-MS, PTR-MS, IMS un SESI-MS. Pretstatā gāzu hromatogrāfija – masu spektrometrija (GC-MS) ir tā dēvētā “off-line” – VOCs noteikšanas veids, kuram ir nepieciešamas adsorbcijas ierīces, kolonnu kalibrācija un nosakāmo vielu paraugi. VOCs identifikācija notiek, pamatojoties uz datubāzēm²¹⁸. Plašāks ieskats tiks sniegts par trim pētījumā izmantotajām metodēm: GC-MS, PTR-TOF-MS un e-degunu.

1.9.3.1. Gāzu hromatogrāfija

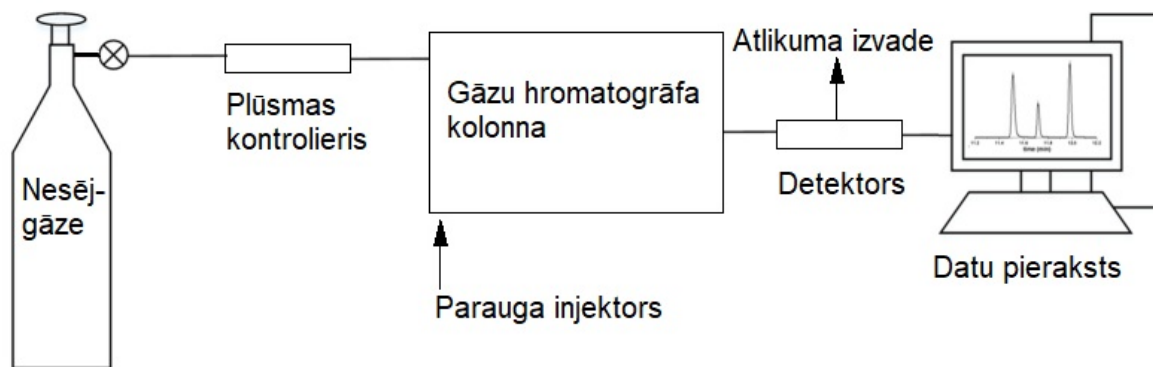
Gāzu hromatogrāfija (GC) ir metode, ko izmanto, lai atdalītu un analizētu maisījuma sastāvdaļas. Analīze sākas ar gāzveida parauga ievadi kapilārajā kolonnā. Tā virzību cauri kolonas kapilāriem veicina inerta gāze (nesējgāze – hēlijs, ūdeņradis vai slāpeklis). Paraugam ceļojot cauri kolonnai, tā sastāvdaļas fizikāli mijiedarbojas ar kolonnas stacionāro fāzi (kapilāra pārklājumu), kā arī mobilo fāzi (nesējgāzi). Shematiski procesa norise parādīta 14. attēlā^{219,220}.



14. attēls. Komponentu sadalīšanas shematisks attēlojums gāzes hromatogrāfa kolonnā, adaptēts no avota²²⁰

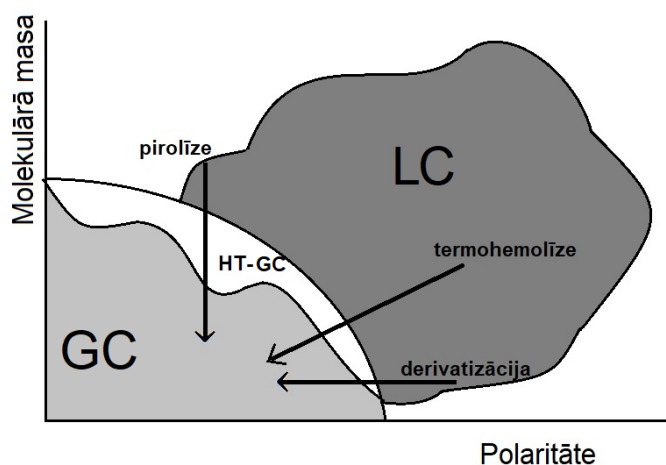
Komponentu sadali un ceļošanas ātrumu cauri kolonnai ietekmē divi faktori: polaritāte (komponenta mijiedarbība ar stacionāro fāzi GC kolonnā) un savienojuma viršanas temperatūra. Laiks, kas nepieciešams, lai komponents nonāktu no injekcijas porta līdz detektoram, tiek dēvēts par retences laiku (izdalīšanās laiku). Absolūto retences laiku specifiskai sastāvdaļai ietekmē kolonnas veids, izmēri, nesējgāze un plūsma, temperatūra un analītiskā metode. Tādēļ praksē pārsvarā izmanto relatīvo retences laiku, kas ir standartizēta datu salīdzināšanas forma (pielāgotais retences laiks = retences laiks (RT') – gāzes aiztures laiks (RT^0))²²⁰.

Kad komponents, izejot cauri kolonnai, sasniedz detektoru, tiek producēts signāls. Katra komponenta radītā signāla attēls grafiski ir līkne, kurai ir zvanveida forma (Gausa līkne jeb josla). Joslu kopumu no viena parauga dēvē par hromatogrammu²¹⁹. Hromatogramma sniedz informāciju par parauga sastāvu, komponentu aiztures laikiem un kvantitāti (var izvērtēt pēc pīķa augstuma vai laukuma zem tā). Hromatogramma joslai atbilstošu vielu var noteikt, ievadot standartvielu un salīdzinot izdalīšanas laikus. GC shēma parādīta 15. attēlā^{219,220}.



15. attēls. Gāzu hromatogrāfa shēma, adaptēts no avota²²¹

Metodi pamatā izmanto mazu, gaistošu, nepolāru, termiski stabili molekulu analīzē – vieglie ogļūdeņraži un gaistošie organiskie savienojumi. Savienojumi, kas neatbilst šiem kritērijiem (pusgaistoši, negaistoši, termāli labili) var tikt analizēti pēc tam, kad veiktas to derivatizācijas, silēšanas vai acilēšanas reakcijas. Izmeklēšanas diapazona aptvere un metodes shematiski parādītas 16. attēlā.



16. attēls. Izmeklēšanas diapazona aptvere. GC – gāzu hromatogrāfija, HT-GC – augstu temperatūru gāzu hromatogrāfija, LC – šķidrā hromatogrāfija, adaptēts no avota²²⁰

Bez gāzu hromatogrāfijas, pastāv arī citas vielu sadalīšanas metodes: šķidrā hromatogrāfija (LC); superkritiskā šķidrā hromatogrāfija (SFC) un kapilārā elektroforēze. Metodes izvēle ir atkarīga no parauga veida un plānotās analīzes. GC var tikt apvienota ar vairākām citām detekcijas metodēm²²⁰.

1.9.3.2. Masu spektrometrija

Masu spektrometrija (MS) ir augsti jūtīga metode, kas vielu maisījumu gāzveida fāzē sadala un nosaka jonus²²⁰. Kombinācijā ar GC, sadalītie, elutētie komponenti tiek jonizēti, vakuumā sadalīti elektromagnētiskā laukā, pamatojoties uz to masas-lādiņa attiecību, pēc tā detektors nosaka katra jona intensitāti²²⁰. Katrs masu spektrometrs sastāv no trīs komponentiem: jonizētājs (jonu avots), jona masas un lādiņa analizators un detektors^{219,220}.

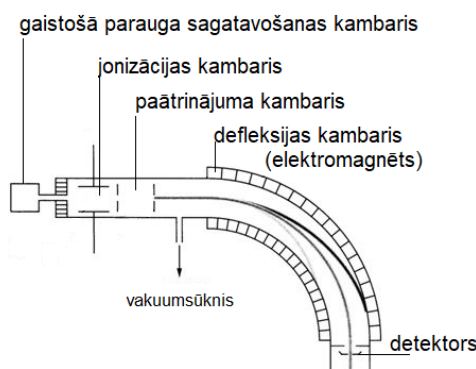
1) Jonizētājs. MS molekulas var tikt jonizētas, izmantojot dažādas metodes: elektronu ietekmi; elektronu stara desorbcijas ietekmi; ķīmisku jonizāciju, alternējošu ķīmisku-elektronu ietekmes jonizāciju; ātro sakarsēšanas desorbcijas ķīmisko jonizāciju; atmosfēras spiediena jonizāciju; elektroizsmidzinātāja jonizāciju; termoizsmidzinātāja jonizāciju; lāzera jonizāciju; matricas asistēto lāzera jonizāciju; laika jonizāciju un desorbciju; plazmas desorbciju; sekundāro jonu masas spektrometriju (SIMS); šķidro SIMS; ātro atomu bombardēšanu; fotonu un multifotonu jonizāciju un rezonanses jonizāciju. Vairumā gadījumu jonizētāji darbojas ar pozitīviem joniem. Primārā jonu avota enerģija tiek izmantota, lai no molekulas atdalītu vienu vai vairākus elektronus, tā iegūtu pozitīvu lādiņu un samazinātu elektronu enerģiju. Piemēram, elektronu jonizācijas gadījumā, jonizācijas kambarī gaistošās molekulas tiek bombardētas ar elektronu staru, kuru izdala elektriski uzkaršēta metāla spole. Dažas sadursmes ir pietiekami enerģētiskas, lai nodalītu no molekulas vienu vai vairākus elektronus un izveidotu pozitīvus jonus. Brīvie elektroni piesaistās pie elektronu kolektora. Pozitīvie joni tiek atgrūsti no ļoti pozitīvi lādētas jonizācijas plātnes kambarī un pārvietojas cauri trīs spraugām paātrinājuma caurulē, atkarībā no potenciālu diferences no 10 000 līdz 0 voltiem. Visi joni tiek paātrināti un beigās iegūst vienādu kinētisko enerģiju – 0 volti. Minētie procesi notiek 1.9.3.2.1.attēlā atzīmētajā jonizācijas un paātrinājuma kambaros.

2) Jona masas un lādiņa analizators. Pētījumos tiek izmantoti dažādi masas analizatori: magnētiskā sektora analizators; kvadrupola analizators; lidojuma laika analizators (TOF); jonu slazda masas analizators un Furjē transformācijas jonu ciklotrona rezonanse.

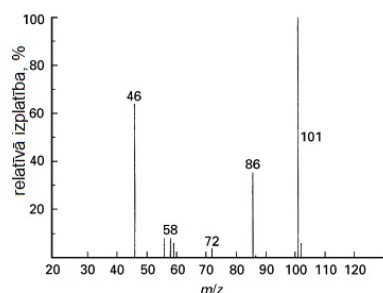
Paātrinātie joni, nonāk masas analizatorā, kur tie tālāk tiek sadalīti atkarībā no to masas un lādiņa attiecībām: m/z (m – masa, z – lādiņš). Minētie procesi notiek 1.8.3.2.1.attēlā atzīmētajā defleksijas kambarī.

3) Detektors. Pēc paātrinātāja joni nonāk detektorā. Jonu noteikšana tiek balstīta uz lādiņa vai inerces noteikšanu. Brīdī, kad jons saskaras ar metāla detektora virsmu, tā lādiņš tiek neitralizēts elektronam pārlecot no metāla uz jonu. Vienlaikus notiek detektorā esošas stieples elektronu pārnese uz metālu. Elektronu plūsmu stieplē tiek noteikta, pastiprināta un pierakstīta, izmantojot datorprogrammu. Jo vairāk jonu tiek triecienu, jo lielāka ir plūsma, kas norāda intensitāti pīķī. Grafiski datorprogramma pierakstu attēlo vienkāršoti ar nogriežņiem, kas atspoguļo masas un lādiņa attiecību. MS shēma parādīta 17.attēlā^{219,220}. Apkopojot GC-MS iegūto informāciju (par retences laiku, molekulāro svaru un masu spektru), spektrālajā bibliotēkā ar datorprogrammas palīdzību var noteikt precīzu molekulāro masu un uzbūvi²²⁰.

Masu spektrometrs



Datu pieraksts



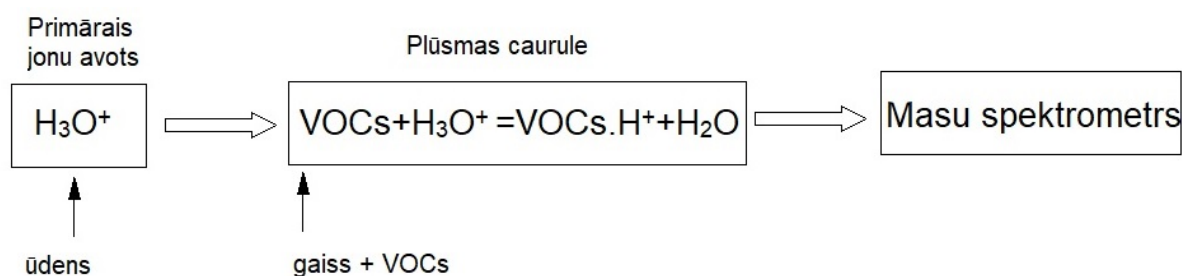
17. Attēls. Masu spektrometra shēma, adaptēts no avota²¹⁹

Abu metožu kombinācija (GC-MS) ir augsti jūtīga un specifiska, piemērota multikomponentu substanču analīzei. Tā tiek dēvēta par “zelta standartu” metodi gāzveida vielu sadalīšanā un komponentu analīzē. Metodes trūkums ir diferenciacijas grūtības ļoti līdzīgu vielu (izomēru savienojumu) atšķiršanā, jo tā pamatojas uz viršanas temperatūru un mijiedarbību ar kolonnu.

1.9.3.3. Protonu pārnese reakcijas masu spektrometrija un protonu pārnese reakcijas lidojuma laika masu spektrometrija

Protonu pārnese reakcijas masu spektrometrija (PTR-MS) ir metode, kas izmanto ķīmisko jonizāciju, lai pievienotu protonu (protonizētu) gaistošos savienojumus, kuriem protonu afinitāte ir augstāka nekā ūdenim. Vairums gaisa komponentiem ir zemāka protonu afinitāte par ūdeni (N_2 , O_2 , CO_2), tādējādi primārais jons H_3O^+ reaģē gaisā esošajiem organiskajiem savienojumiem. Metode priekšrocības ir 1) spēja tūlītēji (real-time: īstā laikā), vienlaikus noteikt simtiem VOCs, pat ļoti nelielā koncentrācijā; 2) nav nepieciešama paraugu sagatavošana; 3) spēj kvantificēt VOCs koncentrācijas bez kalibrēšanas; 4) šķīdumu un cietu vielu VOCs analīzi ir iespējams veikt, pievienojot slēgtās telpas virs parauga (head-space – HS) ierīci.

Metode klasiskā variantā izmanto gāzes stāvoklī esošu hidronija jonu (H_3O^+ , tīrība >99,5%) kā jonu avota reaģentu. Gāzu savienojums, kas satur VOCs, tiek tieši ievadīts PTR, bez iepriekšējas sagatavošanas. Pirmā reakcija, kas notiek iekārtā ir jonizācija: gāzveida VOCs molekulas tiek jonizētas, pārnēsot protonu no H_3O^+ uz VOCs. Vizuāli reakcijas norise ilustrēta 18. attēlā²²¹.



18. Attēls. Protonu pārnese reakcijas masu spektrometra uzbūves un ķīmiskās reakcijas shematisks attēlojums, adaptēts no avota²²¹

Primārā jonu avota rajonā doba katoda izlādes reakcijā ūdens tvaiks tiek jonizēts sākotnēji par $H_2O^+ + 2$ elektroni, reakcijai turpinoties, izveidojas H_3O^+ .

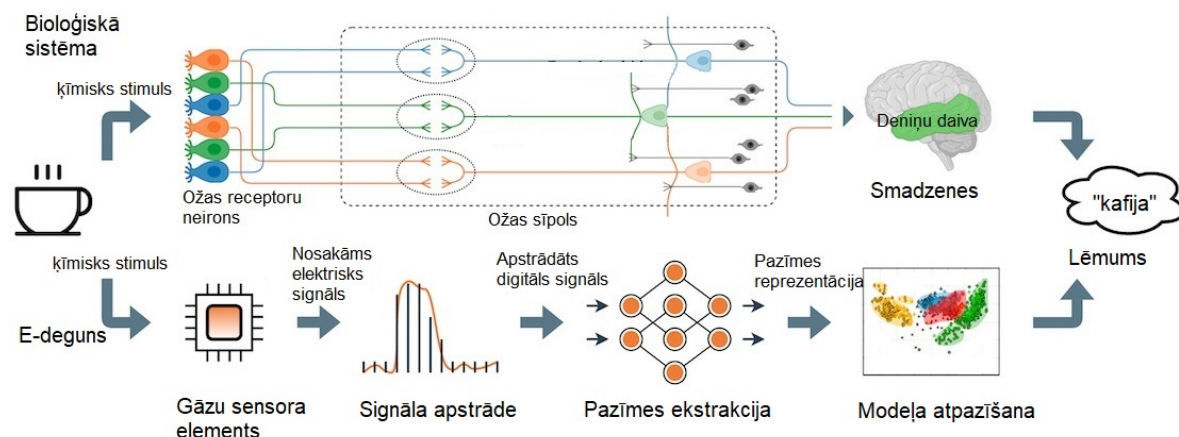
Nākamais ķēdes komponents ir plūsmas caurule. Tā sastāv no vairākiem metāla gredzeniem, kas ir atdalīts viens no otra ar insolāciju. Blakus esošiem gredzeniem ir pievienoti rezistori. Augstas voltāžas strāvas avots producē strāvas gradientu un izveido homogēnu elektrisko lauku pa jonu plūsmas caurules asi.

No primārā jonu avota H_3O^+ nonāk plūsmas caurulē, tajā tiek ievadīta arī analizējamā viela, notiek jonizācijas reakcija. Plūsmas caurules beigu daļā ir kambaris, no kura lielākā daļa gaisa tiek izpumpēta laukā. Caurulē esošie joni tiek ekstrahēti un fokusēti ar jonu optisko lēcu, pēc tam pārvietoti uz augsta vakuuma kambari, kurā notiek to detekcija, izmantojot MS ar jonu pulsa skaitīšanas sistēmu. Tādējādi absolūtā koncentrācija var tikt noteikta bez kalibrēšanas (izmantojot izmērītos parametrus: signālu intensitāti primārajos un produkta jonus, reakcijas laiku, kas nolasāms no instrumenta, un literatūrā atrodamo reakcijas konstanti)²²².

Kvadrupolu masu analīzes sistēma nespēj atšķirt jonus, kuriem ir vienāda masas-lādiņa attiecība. Šī problēma tika atrisināta, izveidojot lidojuma laika (TOF) masas detekcijas aparātu. TOF masas analizators sadala jonus, pamatojoties uz to ātrumu pēc akcelerācijas ar fiksētu potenciālu, paverot iespēju sadalīt un identificēt daudzus izobāros VOCs. PTR-TOF-MS komerciālie instrumenti sniedz iespēju noteikt VOCs, ka ir ļoti zemā koncentrācijā (pptV= daļiņas uz triljonu tilpuma)^{222,223}

1.9.3.4. Mākslīgās ožas sistēmas jeb nanosensori jeb e-degurs

E-degurs ir mākslīgi izveidota elektroniska sistēma, kas imitē bioloģisko ožas uztveri un interpretāciju. Bioloģiskā ožas sistēma sākas ar ožas receptoru neironiem. Ieelpotās smaržu molekulas piesistās pie specifiskiem receptoriem uz to, aktivizē elektroķīmisku potenciālu, kurš tālāk tiek pārnests pa aksonu uz galveno ožas sīpolu (noapaļota audu masa, kas sastāv no vairāku neironu veidiem). Ožas sīpolā signāls tiek pastiprināts un normalizēts (notiekot pārnesei glomerulā un pēc tam plūksnainās un mitrālās šūnās). Signāla reprezentācija tālāk tiek novadīta uz primāro ožas centru deniņu daivā interpretācijai (skat. 19. attēlu²²⁴).



19. Attēls. Bioloģiskās un mākslīgās ožas sistēmas salīdzinājums smaržu kategorijas identifikācijā, adaptēts no avota²²⁴

Elektroniskiem degumiem uztvere sākas ar gāzu sensoriem. Smaržu molekulas mijiedarbojas ar sensora materiālu, radot elektrisku lādiņu, kas tiek reģistrēts kā mērāms elektrisks signāls. Pēc signāla pārveides (analogais uz digitālo), turpinās tā apstrāde ar datu apstrādes algoritmiem, kas palīdz identificēt un kategorizēt modeli²²⁴.

Laika gaitā ir izveidoti dažādi gāzu sensori. Pēc transdukcijas metodes sensorus var iedalīt:

- 1) ķīmiskie-rezistori – tos veido divi elektrodu pāri, kurus savieno uztverošais slānis – pusvadītājs vai metāls. Saskaroties ar noteiktu gāzes molekulu, mainās sensora rezistence.
- 2) lauka efekta tranzistori – sprieguma kontrolētie. Sastāv no diviem elektrodēm, pusvadītāja kanāla, izolējošiem vārtiem un pārvadošiem vārtu elektrodēm. Rezultāti parāda pēc ekspozīcijas sprieguma variācijas un izmaiņas ekspozīcijas laikā.
- 3) elektor-ķīmiskie sensori – vielas noteikšana notiek uz elektrodēm ar ķīmisku reakciju (oksidāciju vai redukciju). Analizējamās vielas-elektroda reakcija rada elektrisku signālu, kas tiek mērīta attiecībā pret otru elektrodu:
- 4) pjezoelektriskie sensori – reaģē uz mehānisku stresu (piemēram, skaņas viļņiem);
- 5) virsmas akustisko viļņu sensori;
- 6) optiskie sensori – optiskās šķiedras, kas satur ķīmisku reaģentu vai sorbenta filmu, tiek izmantoti arī VOCs diagnostikā. Ekspozīcijas laikā rodas optiskas vai strukturālas izmaiņas reaktīvajā slānī²¹⁶.

Vairumam no tiem piemīt kopīgi izaicinājumi: selektivitāte, jūtība, stabilitāte, reproducējamība un troksnis. To īss raksturojums:

- 1) selektivitāte – vairums sensoru selektivitāte pārklājas. Tie uztver plašu ķīmisku stimulu diapazonu, kas rada grūtības dažādu smaržu diferencēšanā, koncentrācijas izvērtēšanā, pielietošanā ārvidē (ārpus laboratorijas). Turklāt sensoriem piemīt atšķirīgi vielu noteikšanas līmeņi. Informācijas apstrādē selektivitātes izaicinājums ir kategoriju identifikācija.
- 2) jūtība – ietver minimālo un maksimālo nosakāmo koncentrāciju, nozīmīga ir detekcijas limitu noteikšana, kā arī intensitātes izvērtēšana;

- 3) stabilitāte – vairumā gadījumu sensori saglabā stabilitāti un reproducējamus, vienādus rezultātus uz stimulu ilgstoši. Laika gaitā var notikt sensora materiāla novecošana – temperatūras, vides mitruma, spiediena ietekmē
- 4) reproducējamība – divu sensoru atšķirīga atbilde uz nosakāmo vielu vienādos vides apstākļos, lai to novērstu, ir izveidotas vairākas kalibrācijas metodes.
- 5) troksnis – gāzu sensorus ietekmē iekšēji un ārēji trokšņi. Ārējos trokšņu pamatā veido vides smaržu variācija, gaisa plūsmas ātrums, temperatūras izmaiņas, mitrums un spiediens. Iekšējie trokšņi veidojas pašā sensorā dinamiskos adsorbcijas un desorbcijas procesos²²⁴.

E-degunu plašu praktiskai pielietošanai ir nepieciešama rūpīga kandidāt-sensoru atlase un datu apstrādes algoritmu uzlabošana. Ārpus laboratorijas papildus grūtības rada variabilitāte vides temperatūrā, gaisa spiedienā, mitrumā un citu gāzu klātbūtne. Tā risināšanai iesaka simulācijas metožu pielietošanu un algoritmu izstrādi, kas ņemtu vērā iepriekš minētos faktorus^{216,224}.

1.9.4. Iepriekš veikto pētījumu pārskats par VOCs kuņģa vēža pacientiem

Pārskats par veidots, balstoties uz trīs meta-analīzēm par VOCs gremošanas audzējiem, kā arī oriģinālo publikāciju datiem. Iekļaušanas kritēriji bija: histoloģiski apstiprināts audzējs, pētīti VOCs izelpā, klīniskie pētījumi, bet izslēgšanas: nav atspoguļotas pētījuma metodes, komentāri, nevis oriģināli pētījumi, VOCs analizēti citos substrātos nevis izelpā^{193,225,226}. Minētajiem kritērijiem atbilda 14 pētījumi. Pārskats par pētījumiem ir apkopots 13. tabulā, sarindojot tos pēc publicēšanas gada no 2009. līdz 2018. gadam.

13. tabula. Pārskats par gaistošo organisko savienojumu pētījumiem kuņģa vēža pacientiem^{193,225,226}

Nr.	Autors	Audzējs	Metode	Kuņģa vēža pacientu / kontroles grupas dalībnieku skaits
1.	Abela et al. ²²⁷ 2009. gads	Barības vada un KV	lāzera spektroskopija	20 / 10
2.	Amal et al. ²²⁸ 2013. gads	KV	GC-MS	74 / 122
3.	Kumar et al. ²²⁹ 2013. gads	Barības vada un KV	SIFT-MS	18 / 35
4.	Xu et al. ²³⁰ 2013. gads	KV	GC-MS un nanosensors	37 / 93
5.	Kumar et al. 2015. gads ²³¹	Barības vada un KV	SIFT-MS	33 / 129
6.	Shehada et al. 2015. gads ²³²	KV	ultrasensitīvs silikona nanostiepļu sensors	87 / 71

13. tabulas turpinājums

7.	Amal <i>et al.</i> ¹⁸⁸ 2016. gads	KV	GC-MS un nanosensori	99 / 325
8.	Chen <i>et al.</i> ²³³ 2016. gads	KV	GC-MS un SERS nanosensors	144 / 56
9.	Daniel <i>et al.</i> ²³⁴ 2016. gads	KV	nanosensors	49 / 112
10.	Zou <i>et al.</i> ²³⁵ 2016. gads	Barības vada vēzis	PTR-MS	29 / 57
11.	Tong <i>et al.</i> ²³⁶ 2017. gads	KV	SPME un GC-MS	24 / 32
12.	Duran-Acevedo <i>et al.</i> ²³⁴ 2018. gads	KV	GC-MS (GC/Q-TOF – gāzu hromatogrāfija/kvadropolu lidojuma laika masu spektrometrija) un ķīmiskā sensoru analīze ar AGD	14 / 16
13.	Markar <i>et al.</i> ²³⁷ 2018. gads	Barības vada un KV	SIFT-MS	163 / 172
14.	Schuerman <i>et al.</i> ²³⁸ 2018. gads	KV	“Aenose” (e-deguns)	16 / 28

Atsevišķi autori izolēti analizēja KV pacientu datus, kamēr citi analizē apvienoja kuņģa un barības vada audzējus. Gadījumos, kad tika izmantoti nanosensori (jeb e-degus) izolēti, vai PTR-MS (proton-transfer-reaction mass spectrometry: protonu pārnese reakcijas – masu spektrometrs), nebija iespējama precīza VOCs identifikācija (n=4). Šo pētījumu rezultāts bija spēja diferencēt kontroles grupu vai labdabīgu stāvokļu grupas dalībniekus no kuņģa vēža pacientiem. Vēl divos pētījumos nebija precizēts VOCs: Abela *et al.*²²⁷ pētījumā noteica tikai etāna koncentrāciju (kura atšķīrās audzēja pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu) un Chen *et al.*²³³ pētījumā, bija informācija par 14 VOCs, kuriem norādīta grupas pozīcija, bet marķieris tālāk netika precīzāk raksturots. Pētījumos biežāk izmantotās metodes bija gāzu hromatogrāfija – masu spektrometrija: GC-MS (n=6)^{188,228,230,233,234,236} un selektīva jonu plūsmas caurules – masu spektrometrija: SIFT-MS (n=3)^{229,231,237}. Citas metodes bija katra aprakstīta vienu reizi: lāzera spektroskopija, protonu pārnese reakcijas – masu spektrometrija (PTR-MS)²³⁵, cietās fāzes mikroekstrakcija kopā ar GC-MS (SPME GC-MS)²³⁶, GC-MS un virsmu pastiprinoša Raman spektroskopija (SERS)²³³ un GC kombinācijā ar pārnese laika masu spektrometriju (GC/Q-TOF)²³⁴. Sešos no pētījumiem tika izmantotas sensoru sistēmas. Trijos no tiem izolēti^{232,234,238} un vēl trijos kombinācijā ar citām metodēm^{188,230,233}.

Deviņos pētījumos tika identificēti gaistošie marķieri – pārskats par VOCs barības vada un kuņģa vēža pacientiem 14.apkopots tabulā. Kopā bija aprakstīts 32 VOCs.

14. tabula. Pārskats par noteiktajiem gaistošajiem organiskajiem savienojumiem kuņģa un barības vada vēža pacientiem^{193,225,226}

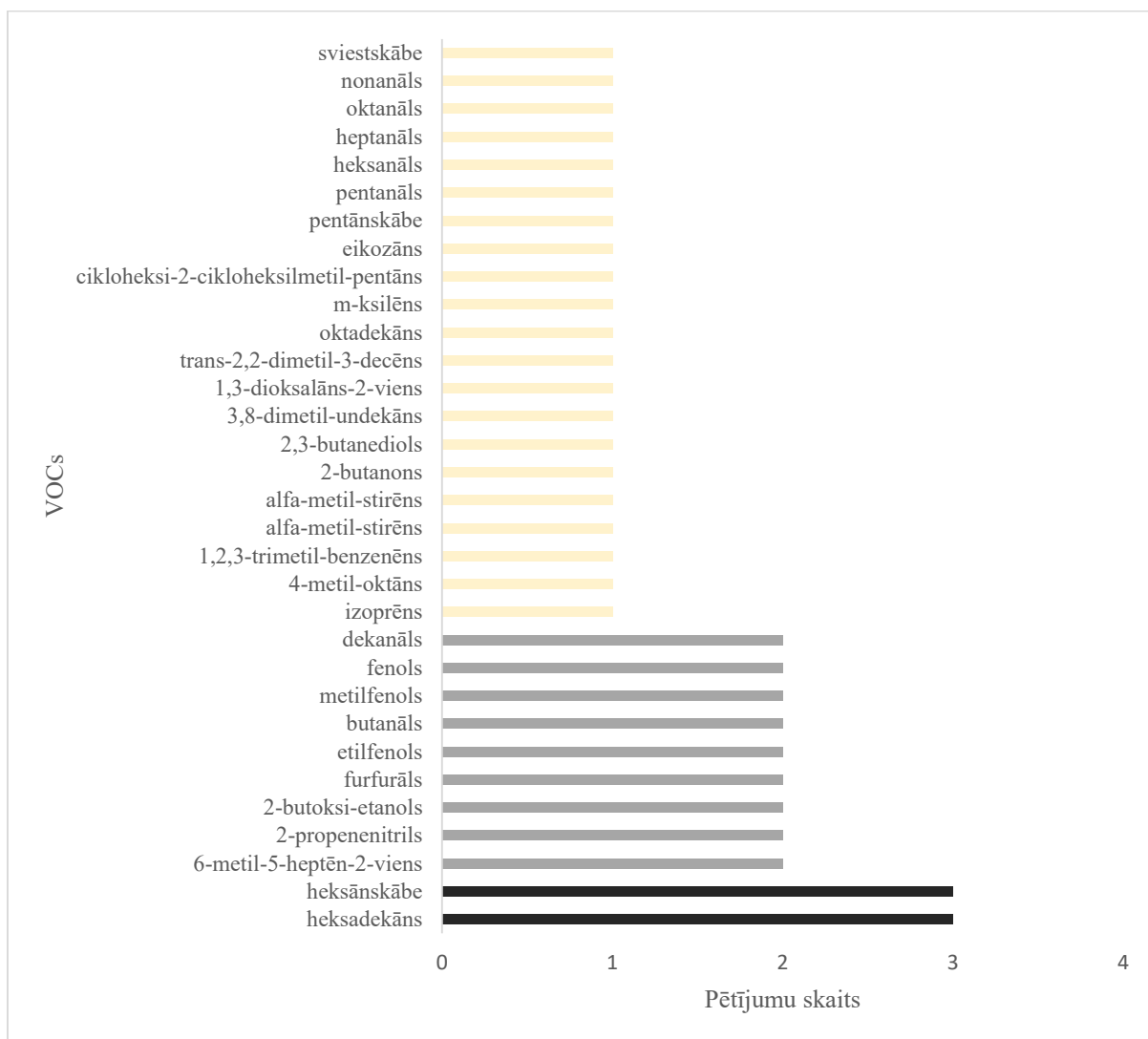
Nr.	VOCs
2.	6-metil-5-heptēn-2-viens
3.	heksānskābe, fenols, metilfenols; etilfenols
4.	2-propenenitrils; 2-butoksi-etanols, furfurāls; 6-metil-5-heptēn-2-viens; izoprēns
5.	pentānskābe, heksānskābe, fenols, metilfenols, etilfenols, butanāls, pentanāls, heksanāls, heptanāls, oktanāls, nonanāls; dekanāls
7.	2-propenenitrils; furfurāls; 2-butoksi-etanols; heksadekāns; 4-metil-oktāns; 1,2,3-trimetil-benzenēns, alfa-metilstirēns; 2-butanons
11.	2,3-butanediols; heksadekāns; 3,8-dimetil-undekāns; 1,3-dioksalāns-2-viens
12.	trans-2,2-dimetil-3-decēns; oktadekāns; m-ksilēns; heksadekāns; 1-cikloheksi-2-cikloheksilmetil-pentāns, eikozāns
13.	sviestskābe, heksānskābe, butanāls, dekanāls

Piecos pētījumos, kur iekļāva tikai KV pacientus, tika aprakstīti 19 VOCs – pārskats par tiem apkopots 15. tabulā.

15. tabula. Pārskats par noteiktajiem gaistošajiem organiskajiem savienojumiem kuņģa vēža pacientiem^{193,225,226}

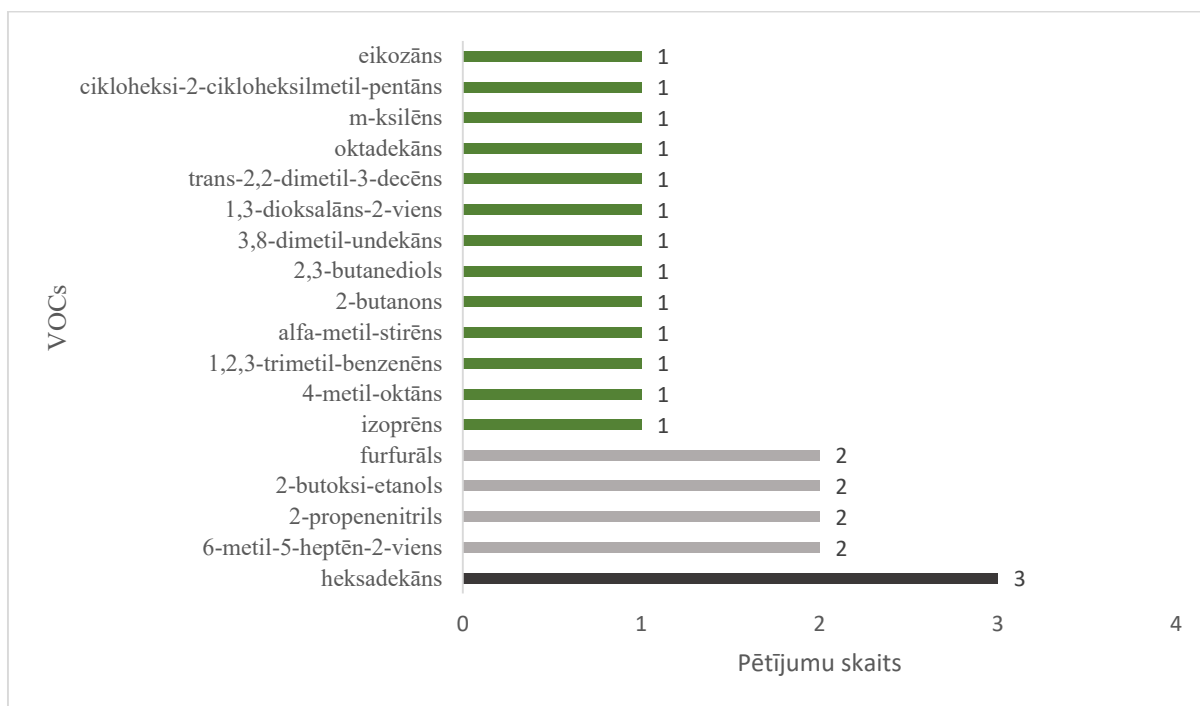
Nr.	Gaistošais biomarķieris
2.	6-metil-5-heptēn-2-viens
4.	2-propenenitrils; 2-butoksi-etanols, furfurāls; 6-metil-5-heptēn-2-viens; izoprēns
7.	2-propenenitrils; furfurāls; 2-butoksi-etanols; heksadekāns; 4-metil-oktāns; 1,2,3-trimetil-benzenēns, alfa-metilstirēns; 2-butanons
11.	2,3-butanediols; heksadekāns; 3,8-dimetil-undekāns; 1,3-dioksalāns-2-viens
12.	trans-2,2-dimetil-3-decēns; oktadekāns; m-ksilēns; heksadekāns; 1-cikloheksi-2-cikloheksilmetil-pentāns, eikozāns

Kuņģa un barības vada audzējiem VOCs, kas tika aprakstīti, biežāk nekā vienā pētījumā bija: heksadekāns (n=3) un heksadekānskābe (n=3), bet divos pētījumos minēti bija: 6-metil-5-heptēn-2-viens; 2-propenenitrils; 2-butoksi-etanols; furfurāls; etilfenols; butanāls; metilfenols; fenols un dekanāls. Šie dati vizuāli parādīti 20. attēlā.



20. attēls. Pārskats par gaistošo organisko savienojumu aprakstīšanas biežumu kuņģa un barības vada audzējiem^{193,225,226}

Kuņģa audzējiem VOCs, kas tika aprakstīti, biežāk nekā vienā pētījumā bija: heksadekāns (n=3) un divos: 6-metil-5-heptēn-2-viens; 2-propenenitrils; 2-butoksi-etanols un furfurāls. Šie dati vizuāli parādīti 21. attēlā.



21. attēls. Pārskats par gaistošo organisko savienojumu aprakstīšanas biežumu kuņģa audzējiem^{193,225,226}

Pētījumu rezultāti liecina, ka VOCs kopuma un nanodaļiņu analīzes sistēmas spēj statistiski ticami diferencēt KV pacientus no kontroles grupas. Datu heterogenitāte tiek skaidrota atšķirīgajiem: instrumentiem un to noteikšanas diapazonu; datu savākšanas protokoliem, atšķirīgu uzglabāšanu, transportēšanu, laiku līdz analīzes veikšanai un iekštelņu gaisa piesārņotājiem. Papildus minamas ir vairumā gadījumu nelielas dalībnieku grupas. Joprojām ir nepieciešami plaši klīniski validācijas pētījumi (vēlams ar vienotām rekomendācijām par VOCs ievākšanu) un to izcelsmes organismā precizēšana^{225,226}.

1.9.5. Iepriekš veikto pētījumu pārskats par VOCs kuņģa vēža šūnu līnijās un audos

Pētījumi par VOCs emisiju no kuņģa vēža audiem un šūnu kultūrām ir maz. Šī pieeja ir veids, kā izvērtēt individuālu patoloģisko šūnu metabolismu izolēti no pārējā organisma vielmaiņas. Kancerogēnēzes procesa laikā šūnā notiek dažādas ģenētiskas un epiģenētiskas pārmaiņas. Izmainītie gēni var ietekmēt vairākus šūnas procesus – augšanu, adhēziju, apoptozi, DNS reparāciju, metabolismu (folātu, policiklisko aromātisko oglekļaūdeņražu, hormonu) un iekaisuma reakcijas²³⁹.

Pētījuma izstrādes un raksta tapšanas laikā (līdz 2018. gadam), bija pieejami tikai divi no tiem – Zangh et al²⁴⁰. publicētais šūnu kultūru salīdzinājumus un Buszewski et al.²⁴¹ KV pacientu izvērtējums. Šobrīd pieejamo šūnu kultūru, metožu un noteikto VOCs skaits ir apkopots 16.tabulā un galvenie secinājumi 17. tabulā.

16. tabula. Kuņģa vēža šūnu kultūru izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošie pētījumi

Autors, gads	Audi	Metode	Noteikto VOCs skaits
Zhang et al. ²⁴⁰ 2014. gads	MGC-803 (kuņģa vēža šūnas) un GES-1 (normālas kuņģa gļotādas šūnas)	HS-SPME kopā ar GS-MS	8 VOCs savienojumi atšķīrās abās grupās
Leiherer et al. ²⁴² 2020. gads	HGC-27 un CLS-145 (kuņģa vēža šūnas) un HSEC (normālas kuņģa epitēlija šūnas)	HS-SPME kopā ar GS-MS	27 VOCs aprakstīti trijās šūnu līnijās
Slefarska-Wolak et al. ²³⁹ , 2022. gads	SNU-1 (cilvēka kuņģa karcinoma) un AGS (cilvēka kuņģa adenokarcinoma) un GES-1 (normālas kuņģa gļotādas šūnas)	HS-SPME kopā ar GS-MS	45 VOCs atšķirīgs līmenis tika aprakstīts kādā no grupām

17. tabula. Kuņģa vēža šūnu kultūru izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošo pētījumu galvenie secinājumi

Autors	Secinājums
Zhang et al. ²⁴⁰	Audzēju šūnu līnijai specifiski (MGC-803): 3-oktanons; butanons. Normālajās šūnās (GES-1) nozīmīgi augstākā koncentrācijā: 4-izopropoksilbutanols, nonanols; 4-butoksils. Normālajām šūnām specifiski: skudrskābes propilēsteris; 1,4-butanediols un 2,6,11-trimetil dodekāns
Leiherer et al. ²⁴²	Audzēja šūnās nozīmīgi izmainīts metabolisms, palielināta metilketonu un nepāra skaita ogļūdeņražu produkcija. Tikai audzēja šūnas veidoja – 2-undekanonu, 2-tridekanonu un 2-heptadekanonu. Audzēja šūnās samazināta spirtu un ēsteru produkcija. VOCs analīze ļauj diferencēt audzēja no normālām šūnām.
Slefarska-Wolak et al. ²³⁹ ,	SNU-1 šūnu līnijā bija samazināta spirtu, ketonu, bet palielināta ēsteru produkcija. AGS šūnu līnijā bija palielināta metil-ketonu, 2-tridekanona; 2-pentadekāna un 2-heptadekāna izdale. Apliecinot, ka audzēja un normālo šūnu izdalītie, VOCs ir atšķirīgi.

Apkopojot trīs pētījuma datus, kopīgais slēdziens ir audzēja un normālo šūnu izdalītie, VOCs ir atšķirīgi un tos var izmantot šūnu grupu diferenciācijā.

Dati par VOCs izvērtēšanu audzēja audos kuņģa vēža pacientiem ir vēl mazāk. Darba tapšanas laikā bija pieejams tikai viens no pētījumiem – Buszewski et al.²⁴¹ publikācija par pieciem pacientiem. Jaunākais un plašākais ir Mochalski et al.²⁴³ veiktais pētījums. Pacientu skaits, metode, noteikto VOCs skaits un secinājumi ir apkopoti 18.tabulā.

18. tabula. Kuņģa vēža audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu aprakstošo pētījumu uzbūve un galvenie secinājumi

	Pacientu skaits / paraugu skaits	Metode	Noteikto VOCs skaits	Secinājums
Buszewski et al. ²⁴¹ , 2008. gads	5 pacienti; 10 paraugi ar normāliem audiem un <i>H.pylori</i> kultūra	HS-SPME kopā ar GC-MS	18	7 vienādi VOCs veselajos audos un audzējā; divi: 1-propanols un oglekļa disulfīds līmenis augstāks audzēja šūnās un <i>H.pylori</i> kultūrā
Mochalski et al. ²⁴³ , 2023. gads	94	HS-SPME kopā ar GC-MS	235	198 VOCs audzēja šūnās un 199 veselajos audos. 7 VOCs (heksanāls, nonanāls, cikloheksanons, 2-nonanons, pirols, piridīns, fenols) bija ievērojami augstākā koncentrācijā virs audzēja audiem, bet 11 (etilacetāts, acetoīns; 2,3-butanedions; 3-metil-1-butanols; 2-pentanons, gamma-butirolaktons, DL-limonēns; benzaldehīds, 2-metil-1propanols, benzonitrils, 3-metil-butanāls) virs normāliem audiem. Pieci no tiem abās populācijās: piridīns (nozīmīgākais), etilacetāts, acetoīns; 2,3-butanedions un 3-metil-1-butanols).

1.9.6. Ieskats citu audzēju vēža šūnu līnijās un audos veiktajos pētījumos

Citu audzēju gadījumā ir pieejamāki plašāki literatūras dati. Vairākās publikācijas apraksta plaušu vēža šūnu līniju datus: Sponring et al.²⁴⁴, Brunner et al.²⁴⁵, Sulé-Suso et al.²⁴⁶, Triumani et al.²⁴⁷ un plaušu audus: Barash et al.²⁴⁸, Filipiak et al.²⁴⁹, Chen et al.²⁵⁰ un Poli et al.²⁵¹. No gremošanas trakta audzējiem pieejami dati par hepatocelulāras karcinomas audiem (Amal et al.²⁵²) un zarnu vēža šūnu līnijām (Yusov et al.²⁵³, Zimmermann et al.²⁵⁴) un audiem (De Vietro et al.²⁵⁵). Kā arī atsevišķas publikācijas par krūts vēža audiem (Silva et al.²⁵⁶), kultūrām (He et al.²⁵⁷) un melanoma šūnu līnijām (Kwak et al.²⁵⁸) un audiem (Abaffy et al.²⁵⁹). Pētījumiem kopīgi ir kvalitatīvi pārskati par dažādu VOCs izcelsmes mehānismu (endogēna, eksogēna), potenciālo iesaisti bioloģiskajos procesos, asociāciju ar mikrobiomu un infekcijām, kā arī secinājums par atšķirīgu VOCs koncentrāciju un spektru veselām un patoloģiskām šūnām. Kā galvenais trūkums jāpiemin ir nelielais pacientu skaits^{243,260}.

No šūnu līniju pētījumiem vēlos izcelt divus Serasanambati un kolēģu veiktos pirmo unikālās pieejas, bet otru hipotēzes dēļ: 1) pētījumu, kurs aplūkoja individuālu plaušu šūnu izolēšanu un VOCs izpēti telpā virs tās, un to izmaiņas laika gaitā. Par teorētisko pamatojumu minot apstākli, ka audu izpētes gadījumā – biopsijas paraugā ir ne tikai audzēja, bet arī citas (imūnās sistēmas, saistaudu, asinsvadu šūnas), kas visas izdala VOCs. Tādējādi precīzāk iespējams izvērtēt audzēju šūnu funkcionalitāti un izmainītos ceļus. Pētījums parādīja izdalīto VOCs pārmaiņas šūnas dzīves cikla laikā un atšķirīgo VOCs izdali – barotnē esot vienai vai vairākām šūnām²⁶¹; 2) pētījumu, kurā bija izvirzīta hipotēze, ka viens no VOCs izdales iemesliem ir šūnu savstarpēja komunikācija (signālmolekulas loma)²⁶².

1.9.7. Elptestu rezultātus ietekmējošie faktori

Vairākos pētījumos (izelpas un audu kultūru) ir atzīmēti arī mainīgie faktori, kas var ietekmēt analīzes rezultātu. Tie apkopoti 19. tabulā.

19. tabula. Elptestu rezultātus ietekmējošie faktori

Mainīgo faktoru iedalījums	Faktors
Pacienta	vecums ^{195,263,264} ; dzimums ^{195,264} ; fiziskā aktivitāte ²⁶⁵ ; diēta ^{195,266} ; diennakts laiks un stress ^{195,267} ; blakusslimības ^{268–273} ; lietotie medikamenti un smēķēšana ^{274,275}
Audzēja	histoloģija ²⁷⁶ ; mikroorganismu (baktēriju, vīrusu, sēņu) klātbūtne ^{195,277–279}
Elptestas veikšanas metodika	gaisa sastāvā esošie VOCs, vides ²⁸⁰ ; tehniski izelpas paņemšanas parametri – izelpas fāze: alveolārā vai pilna izelpa, izelpas ātrums, hiperventilācija ^{281,282} ; vides temperatūra, mitrums; kolekcijas sistēmas kontaminācija ^{195,283}

1.9.8. Racionālais pamatojums gaistošo organisko savienojumu izpētei

Apkopojot iepriekš aprakstīto, racionālais pamatojums VOCs izpētei ir:

1. Nepieciešami mazinvasīvi un lēti testi audzēju noteikšanā¹⁹³;
2. Klīniskajos pētījumos gaistošo biomarkieru kopums ir parādījis potenciālu dažādu slimību diagnostikā^{19,20,193,196} (tajā skaitā KV)^{188,227,236–238,228–235};
3. Plašas iespējamās izmantošanas iespējas dažādās vidēs – izelpā, urīnā, fēcēs, asinīs, siekalās un audos^{284–286};
4. Audzēju audu izmeklēšanas gadījumā iespēja iegūt ieskatu šūnu funkcionalitātē un izmainītos vielmaiņas ceļos^{243,260–262}
5. Atkārtotamība – mērījumu var atkārtot vairākas reizes, neradot diskomfortu pacientam²⁸⁷;
6. Neinvazīvais iegūšanas veids²⁸⁷.

Metodes

1. Nozares speciālistu aptauja

1.1. Anketas izveide un respondentu piesaiste

Nozares speciālistu aptaujas īstenošanai pamatā bija elektroniskā vidē pieejama anketa. Tās jautājumus izveidoja gastroenteroloģijas un epidemioloģijas ekspertu grupa – Mārcis Leja, Raul Murillo un Rolando Herrero.

Anketa bija anonīma un ietvēra: 1) ievadu – uzaicinājuma daļu un īsu skaidrojumu par pētījumu; 2) vispārējus jautājumus par respondentu; 3) jautājumus, kas atbilst pētījuma mērķu sasniegšanai un nepieciešamās informācijas iegūšanai, un 4) nobeiguma daļu, kur respondents brīvā formā varēja izteikt ierosinājumu un komentārus.

Lai sasniegtu lielāku respondentu skaitu, anketa bija pieejam trīs valodās – angļu, vācu un krievu. Tulkojumu katrā no valodām veica speciālists, kuram tā ir dzimtā valoda un apstiprināja vēl viens profesionālis. Pirms anketas izplatīšanas, to izvērtēja neliela fokusa grupa ar 20 dalībniekiem. Tiem bija lūgts vērtēt jautājumu saprotamību, skaidrību un nepārprotamību. Saņemot atbildes, tika veikta atkārtota anketas pārbaude, labošana un galīgā varianta sagatavošana.

Respondentu piesaiste tika īstenota: 1) sadarbībā ar starptautiskām organizācijām: *European Helicobacter and Microbiota Study Group, Screening Committee of the World Endoscopy Organization, European Society for Digestive Oncology un Healthy Stomach Initiative*, kuras uzaicinājumu aizpildīt anketu nosūtīja organizāciju dalībniekiem; 2) uzaicinājumu nosūtot nozares speciālistiem, ar kuriem anketas izstrādātāji iepriekš kopīgi veidojuši publikācijas, piedalījušies darba grupās; 3) uzstāšanās laikā starptautiskās konferencēs.

Anketa bija pieejama elektroniski https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSch8oe-uhqkwAwI6uyo7yzB19QPQpYqvkk-U22G8V_uRRI5QA/viewform piecus mēnešus no 2015. gada oktobra līdz 2016.gada februārim. Tika pastāvīgi vērtēti reģioni, no kuriem tika saņemtas atbildes, un atkārtoti izsūtīti uzaicinājumi apvidiem, kur atsauce bija vizzemākā.

Anketai bija četras daļas, kopā 28 jautājumi. No tiem 27 ar iepriekš formulētiem atbilžu variantiem un viens atvērts jautājums – ierosinājumiem un komentāriem. Dažos jautājumos bija iespējamas atzīmēt vairākas atbildes. Iekšēji veidotais algoritms, izvērtējot sniegtās atbildes, nodrošināja arī pāreju uz citu jautājumu, tādējādi mazinot nejaušu un neuzticamu atbilžu iespējamību. Aptaujas nobeiguma daļā bija izteikta pateicība respondentam. Anketas paraugs pieejams pielikumā Nr2.

1.2. Atbilžu apkopošana, datu grupēšana un analīze

Izvērtējot atbildes, lai atklātu atšķirības viedokļos speciālisti tika grupēti: pēc pamata darbības nozares, ģeogrāfiskā reģiona, saslimstības (augtas, vidējas, zemas) un tautas attīstības indeksa. Atbilstoši sadalījums bija:

1) pēc pamata darbības nozares: gastroenterologi, epidemiologi, onkologi un citi – internisti, ģimenes ārsti, pacientu un nevalstisko organizāciju pārstāvji;

2) pēc ģeogrāfiskā reģiona: a) Āfrika, b) Austrumāzija, c) Ziemeļu, Centrālā un Dienvidāzija; d) Eiropa*, e) Krievija, Ukraina un Baltkrievija, f) Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande, g) Latīņamerika un Karību jūras reģions;

2) pēc vecuma standartizētās kuņģa vēža incidences rādītāja²⁹;

3) pēc tautas attīstības indeksa (HDI**)²⁸⁸.

*Eiropa – šeit definēta kā Eiropas savienības vienotā tirgus dalībvalstis, kuru veido 28 Eiropas savienības dalībvalstis un 4 ne Eiropas savienības valstis: Islande, Lihtenšteina, Norvēģija un Šveice. Šis iedalījums izvēlēts, lai izveidotu homogēnākas grupas, kurām ir līdzīgi KV attīstības riska faktori. Starp brīvā tirgus dalībvalstīm notiek savstarpēja pārtikas produktu, pakalpojumu tirdzniecība, ir līdzīgas to uzglabāšanas, pagatavošanas tradīcijas, kā arī brīva darbaspēka plūsma reģionā, kas spēj ietekmēt mikrobiomu.

**HDI – statistisks raksturlielumu apvienošs indekss, kurš ietver paredzamo dzīves ilgumu, izglītību, nacionālo kopienākumu uz vienu iedzīvotāju un tiek izmantots, lai iedalītu valstis četrās kategorijās – ļoti augsts, augsts, vidējs un zems attīstības līmenis.

Asociācijas starp kategoriskiem raksturlielumiem tika izvērtētas izmantojot Chi Square testu, par statistiski nozīmīgu uzskatīta atšķirība $p < 0,05$. Biežums un procenti tika aprēķināti kā kategoriskas vērtības. Statistiskās analīzes veikšanai izmantoja SPSS programmu (IBM Corp. 2013, IBM Statistics for Windows versiju 22.0 Ņujorka, ASV).

2. Riska faktoru izvērtēšana

Riska faktoru izvērtēšanai tika izmantota Latvijā iegūto pacientu datu iekļaušana StoP projekta ietvaros veiktajā analīzē, detalizētāk analizējot EBV loma KV attīstībā un viena nukleotīda polimorfismu gēnos PTGER4 un PSCA Eiropas populācijā.

2.1. Latvijas pacientu un kontroles grupu datu apkopošana

Pirms pētījuma uzsākšanas tika saņemtas Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu ētikas komitejas atļaujas, kas precīzāk aprakstītas ētisko aspektu sadaļā.

Pacientu un kontroles grupu dati tika apkopoti un uzglabāti kodētā, anonimizētā veidā. Tie ietvēra sociodemogrāfiskus parametrus: 1) dzimumu, vecumu, etnisko piederību, izglītību, sociālekonomiskā stāvokļa pašnovērtējumu, citu slimību anamnēze; 2) mērījumu datus: garumu, svaru, vidukļa apkārtmēru, gurnu apkārtmēru; 3) informāciju par smēķēšanu, alkohola lietošanu, personīgo un ģimenes anamnēzi par citiem audzējiem, citu slimību anamnēze, protonu sūkņu inhibitoru terapiju; *H.pylori* eradikācijas terapiju; 4) laboratoro testu datus: gastrīns -17, pepsinogēns I, pepsinogēns II, pepsinogēna I/pepsinogēna II attiecība; 5) informāciju par operācijas veidu, datumu; 6) informāciju par audzēju – diagnozes histoloģiskās apstiprināšanas datumu, audzēja TNM klasifikāciju, stadiju, histoloģisko apakštipu, rezekcijas līniju izvērtējums, Lauren klasifikāciju, Borrmann klasifikāciju, limfovaskulāru invāziju, perineirālu invāziju, priekšvēža stāvokļiem un radioloģisko izmeklējumu datus par attālām metastāzēm.

Lielā informācijas apjoma dēļ pilnā datu tabula nav reproducēta, bet attēlā 22. parādīts neliels tās fragments.

Personal D	Patients' number	gastric surgery	Operation type (information from medical records)	Date of operation	Year of operation	a history of stomach cancer (anamnesis)	other cancer history (anamnesis)	other cancer specified	gastric tumor of degree relativ	intestinal tumor of degree relativ	PSI therapy	PSI therapy in a month	PSI therapy in a year	PSI therapy - specify	G-17 (Biohit)	Pg I (Biohit)	Pg II (Biohit)	PgI/PgII (Biohit)	HP IgG (Biohit)
203186	20001357	2		13/07/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		47.29	268.69	28.06	9.57	72.82
203190	20001321	2		16/04/2012	2012	2	1		2	1	2	1	1	2	48.08	30.88	4.80	6.43	9.97
203203	20001374	2		08/09/2011	2011	2	1		2	1	1	1	1		39.75	33.39	10.32	3.23	83.30
203202	20001373	2		29/08/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		24.69	226.89	14.64	15.50	78.34
203201	20001372	1				2	2		1	1	2	2	2	2	21.73	307.74	33.16	9.28	21.88
203199	20001370	2		03/08/2011	2011	2	2	breast cancer	1	1	1	1	1		42.49	70.36	11.06	6.36	39.32
203198	20001369	1				2	1		1	1	1	1	1		0.06	61.14	11.06	5.53	84.66
203196	20001367	2		02/08/2011	2011	2	1		1	1	2	2	2	2	45.41	148.51	11.94	12.44	3.81
203194	20001365	2		27/07/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		4.38	27.44	7.84	3.50	73.78
203192	20001363	2		25/07/2011	2011	2	1		1	1	2	2	2	2	7.05	190.91	12.88	14.83	68.22
203190	20001361	1				2	1		1	1	1	1	1		62.73	63.53	12.06	5.27	79.44
203189	20001360	2		18/07/2011	2011	2	1		1	2	1	1	1		59.72	116.14	36.42	3.19	93.51
203205	20001376	1				2	1		1	1	1	1	1		13.50	41.70	9.34	4.46	79.48
203187	20001358	2		21/11/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		0.00	17.04	4.23	4.03	22.27
203206	20001377	1				2	1		1	1	1	1	1		35.36	73.32	14.07	5.21	53.40
203184	20001355	2		18/08/2011	2011	2	1		2	1	1	1	1		18.18	53.64	12.94	4.15	82.99
203178	20001349	2		08/07/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		58.13	59.09	8.49	6.96	75.45
203177	20001348	1				2	1		1	1	1	1	1		0.00	92.08	13.74	6.70	42.44
203176	20001347	1				2	2		1	1	1	1	1		0.00	11.18	4.39	2.55	1.32
203170	20001341	2		08/06/2011	2011	2	1		2	1	1	1	1		4.29	182.77	23.00	7.95	70.80
203169	20001340	1				2	1		1	1	2	2	2	2	13.11	304.59	39.76	7.66	87.46
203168	20001339	2		25/05/2011	2011	2	2	prostate cancer	1	1	1	1	1	1	3.71	70.36	20.23	3.48	93.77
203164	20001335	2		09/05/2011	2011	2	1		1	1	1	1	1		0.15	84.28	14.11	5.97	51.78

22. attēls. Kodēto un anonimizēto datu tabulas fragments

2.2. Riska faktoru izvēles pamatojums

- 1) attiecībā par smēķēšanu un *H. pylori* infekciju – pretrunīgos literatūras datus par infekcijas asociāciju ar smēķēšanu; lai aktualizētu smēķēšanas un *H. pylori* infekcijas, kā audzēju attīstības riska faktora nozīmi KV attīstībā; lai aprakstītu divu modificējamu faktoru nozīmi KV attīstībā;
- 2) dzimums un *H. pylori* infekcijas asociācijas izpēte tika izvēlēta – literatūras dati pārliecinoši parāda KV prevalenci vīriešiem, taču joprojām nav skaidrs vai to nosaka bioloģiskās atšķirības, vides faktoru ekspozīcija vai *H. pylori* prevalence, šis aspekts iepriekš ir vērtēts arī citās metaanalīzēs;
- 3) EBV lomas izvērtēšana izvēlēta, balstoties uz jaunās Audzēja genoma atlasa klasifikācijas publicēšanu (gadu pirms pētījuma sākuma); nepieciešamību atpazīt pacientu grupas ar labāku prognozi; aktualizēt nepieciešamību pacientus sadalīt grupās, vecot sistēmiskās terapijas medikamentu izpēti, lai precīzāk spriestu par to efektivitāti;
- 4) viena nukleotīda polimorfisma izpēte gēnos PTGER4 un PSCA Eiropas populācijā – literatūrā pieejamajos datos iepriekš veiktie pētījumi ir veikti pamatā Āzijas populācijās; papildināt informāciju par viena nukleotīdu polimorfisma pozīcijām minētajos gēnos.

Metode, kas tika izvēlēta, lai veiktu asociāciju izpēti starp smēķēšanu un *H. pylori* infekciju un dzimums un *H. pylori* infekciju, bija Latvijas datu iekļaušana starptautiskā StoP projektā. Tā pavēra iespēju apkopot informāciju par iedzīvotājiem, kas pārstāvēja plašus ģeogrāfiskos reģionus, socioekonomiskās un etniskās grupas. Plašs pacientu un kontroles grupas dalībnieku skaits ļauj precīzāk izvērtēt asociācijas starp noteiktiem riska faktoriem un slimību.

Datu iekļaušanai Stop projektā pirmais solis bija nosūtīšanas un izmantošanas konfidencialitātes līguma parakstīšana ar Milānas institūtu “Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri”. Tā tika veikta 29.05.2015. (Pielikums Nr4.). Pēc nosūtīšanas dati tika kodēti un harmonizēti atbilstoši konsorcijs izstrādātajam formātam. Pirms datu izmantošanas kādā no apakšprojektiem visi dalībnieki tiek iepazīstināti pētījuma mērķi, īsu teorētisko pamatojumu un nepieciešamo datu apjomu. Ja pētīnieku grupa tajā vēlējās piedalīties, bija pieejami izvērtējamie rādītāji, tiek aizpildīta un nosūtīta piekrišanas forma. Pētījumā tika izmantota StoP projekta datu bāzes versija 2.1. ar informāciju, kas raksturoja kopumā 14 244 KV un 33 932 kontroles grupas dalībniekus. Atbilstoši izvēlētajiem riska

faktoriem tika izvēlēti apakšprojekti, kuros datus iekļaut. Tupinājumā precīzāk tiks aprakstītas metodes asociāciju izpētēm.

2.3. Smēķēšanas un *H. pylori* infekcijas asociācija

Pacientu iedalījumam – smēķētājos un nesmēķētājos tika izvēlēts National Health Interview Survey²⁸⁹ izmantotais kritērijs, kurā par smēķētājiem tika uzskatīt indivīdi, kuri dzīves laikā izsmēķējuši ≥ 100 cigaretes (neatkarīgi no cigarešu veida: ar / bez filtra; gaišā / tumšā tabaka; rūpnieciski/ mājās gatavotas). Pētījumā netika iekļauti pīpju un cigāru smēķētāji. Bijušie smēķētāji tika definēti kā indivīdi, kas dzīves laikā izsmēķējuši ≥ 100 cigaretes, bet nav smēķējuši pēdējā gada laikā (atbilstoši ICD-10 Starptautiskai statistiskai slimību un veselības problēmu klasifikācijai – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Z87.891 aprakstītajiem personas anamnēzes faktoriem, kas ietekmē veselību²⁹⁰). Smēķētājiem tika aprakstīts – izsmēķēto cigarešu skaits dienā. Smēķēšanas ilgums – laika periods (gadi) kopš smēķēšanas sākšanas.

Lai izvērtētu asociāciju starp smēķēšanu un *H. pylori* infekciju, tika izmantota divu posmu statistiskā modelēšana²⁹¹. Statistiskā analīze tika veikta Stop apakšprojekta iniciatora vadībā.

Pirmajā posmā tika izvērtēta – specifisku risku varbūtība (odds ratios – OR), prevalences varbūtība (prevalence ratios – PR) un atbilstošie 95% ticamības intervāli (95% CI). Asociācijai atklāšanai starp smēķēšanu un *H. pylori* seroloģiju, izmantoja vairāku mainīgo absolūto loģistikās regresijas modeli (multivariable unconditional logistic regression models) un Poisson regresiju ar stingri noteiktām standartklūdām (robust standard errors SEs). Modeļos tika izmantoti mainīgie: dzimums (sieviete vai vīrietis), vecums un sociālā statusa novērtējums (zema, vidēja, augsta – balstoties uz izglītību, ienākumiem, nodarbošanos atbilstoši katra konkrētā pētījuma kritērijiem). Otrajā posmā tika veikts kopējais efektu izvērtējums, izmantojot nejaušo efektu modeli²⁹². Tas tika veikts atbilstošām kategorijām: smēķēšanas statuss (smēķētājs, bijušais smēķētājs, šobrīd smēķējošs); smēķēšanas intensitāte (< 10 cigaretes/ dienā, 10-20 cigaretes/ dienā, > 20 cigaretes dienā); smēķēšanas ilgums (<10 gadi, 10-30 gadi, > 30 gadi). Tika veikta analīze arī stratificējot pēc dzimuma (sieviete / vīrietis), vecuma (≤ 55 , 55 – 65, un >65 gadi); ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa, Āzija, Amerika) un parauga tipa (iegūti no hospitalizētiem vai ambulatoriem pacientiem vai veseliem dalībniekiem). Sadalot datus atbilstoši smēķēšanas ilgumam, intensitātei, vecumam un dzimumam – seropozitīvo un seronegatīvo dalībnieku grupās – atsevišķi rādītāji bija nulle, līdz ar to tie netika salīdzināti regresijas modeļos un tika izslēgti no šīm kategorijām.

Heterogenitāte starp pētījumiem tika mērīta izmantojot I^2 (%) statistisko testu²⁹³, tika vizuāli novērtēti arī funnel plots un Egger's regresijas asimetrijas testu (Egger's regression asymmetry test)²⁹⁴. Statistisko analīzi veica, izmantojot programmu STATA, versiju 11.2 (Stata Corporation, College Station, Texas, ASV).

2.4. Dzimuma un *H. pylori* infekcijas asociācijas izvērtēšana

Asociācijas izvērtēšanai starp pētījuma dalībnieku dzimumu un *H. pylori* infekciju notika divos etapos apakšprojekta iniciatora vadībā. Pirmajā: katrā no dalības grupām ar

Poisson regresiju ar stingri noteiktām standartklūdām tika aprēķināta risku varbūtība, prevalences varbūtība un 95% ticamības intervāls. Modeļos tika izmantoti mainīgie: dzimums (sieviete vai vīrietis), vecums, sociālā statusa novērtējums (zema, vidēja, augsta – balstoties uz izglītību, ienākumiem, nodarbošanos atbilstoši katra konkrētā pētījuma kritērijiem) un smēķēšana (smēķētāji un nesmēķētāji, iedalījumam tika izvēlēts National Health Interview Survey²⁸⁹ kritēriji, kurā par smēķētājiem tika uzskatīti indivīdi, kuri dzīves laikā izsmēķējuši ≥ 100 cigaretes). Otrajā posmā tika veikts kopējais efektu izvērtējums, izmantojot nejaušo efektu modeli²⁹². Heterogenitāte starp pētījumiem tika mērīta izmantojot I^2 (%) statistisko testu²⁹³, tika vizuāli novērtēti funnel plots un Egger's regresijas asimetrijas tests²⁹⁴. Tika veikta analīze, stratificējot pēc vecuma (≤ 55 , $55 - 65$, un >65 gadi); ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa, Āzija, Amerika) un parauga tipa (iegūti no hospitalizētiem vai ambulatoriem pacientiem vai kontroles dalībniekiem). Izvēlētās pētījuma metodikas ierobežojums bija apstākļi, ka *H. pylori* infekcija seroloģiski tika izvērtēta pacientiem ar gļotādas atrofiju un šajos gadījumos ir iespējami viltus negatīvi rezultāti²⁹⁵⁻²⁹⁷. To ietekmi centās mazināt, uzskatot gadījumus, kad tiek noteikta gļotādas atrofija (histoloģiski vai seruma pepsinogēnu līmenis pepsinogēns I ≤ 70 un pepsinogēns I / pepsinogēns II ≤ 3) – par *H. pylori* pozitīviem (kopumā šādi bija 80 kontroles grupas gadījumi). Statistisko analīzi veica, izmantojot programmu STATA, versiju 11.2 (Stata Corporation 2009, Stata Statistical Software: Release 11, StataCorp LP, College Station, Texas, ASV).

2.5. EBV pozitīvo un negatīvo KV pacientu klīnisko un patoloģisko datu apkopojums

EBV pozitīvo KV pacientu atlasē, tika izmantoti StoP projektam apstiprināto pacientu dati, analīze veikta apakšgrupas pētnieku sadarbības ietvaros.

Pacientu raksturojums

Retrospektīvi tika apkopoti dati KV pacientiem, kas ārstēti Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā laika periodā no 2009. – 2016. gadam un iekļauti Latvijas Universitātes un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas biobankas datu bāzē. Tādējādi visiem pacientiem bija iekļaušanas brīdī parakstītas informētās piekrišanas formas, pieejamas standartizētas anketas, kas apkopoja datus par pacientu un audzēja audu paraugiem. Papildus tika izmantota medicīniskā dokumentācija klīnisko un histoloģisko datu apkopošanai. Pacientu dzīvildze tika aprēķināta no diagnozes noteikšanas brīža līdz novērošanas perioda beigām 2017. gada 30. jūlijam. Dati par notikumiem šajā laika periodā tika iegūti no medicīniskās dokumentācijas un Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra. Pacienti tika iedalīti vecuma grupās ≤ 65 gadi un > 65 gadi²⁹⁸ (vecums, kad nozīmīgi sāk pieaugt KV incidence). Smēķēšanas statusa: tika aprakstīts kā nesmēķētāji, smēķētāji un pacienti, kas dzīves laikā izsmēķējuši > 100 cigaretes, bet smēķēšanu ir atmetuši – bijušie smēķētāji²⁹⁰. Kritēriji samazinātam svaram ($\text{KMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), normālam ($\text{KMI} 18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$) un palielinātam ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)^{299,300}.

Audzēja raksturojums

Audzēju stadija tika noteikta atbilstoši TNM 7-tajai klasifikācijai (American Joint Committee on Cancer 7th edition³⁵). Lokalizācija kuņģī tika izvērtēta pēc Starptautiskās slimību un ar to saistīto veselības problēmu statistiskā klasifikatora 10-tā izdevuma (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th

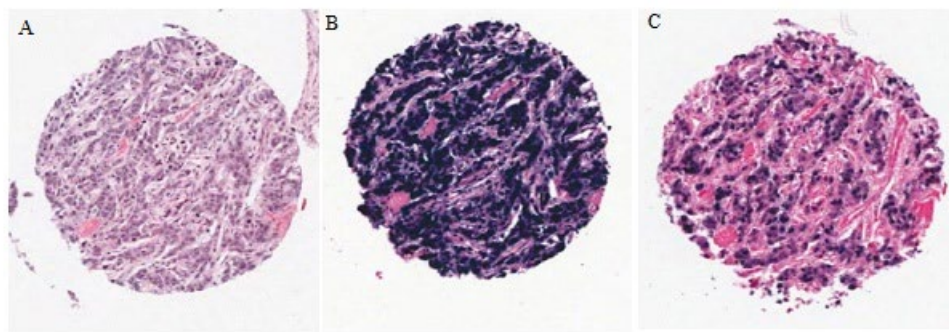
edition, *ICD-10, 2017*³²): proksimāls (C16.0-C16.2 un C16.5-C16.6), distāls: (C16.3-C16.4) un ietver vairākas kuņģa daļas vai neprecizēts (C16.8-C16.9)³³. Dati par audzēja recidīvu tika iegūti no medicīniskās dokumentācijas. Visus histoloģisko paraugu datus pārbaudīja patoloģijas eksperts Latvijas Universitātes asociētais profesors Sergejs Isajevs. Histoloģijas dati, kas tika iekļauti analīzē, bija iedalīti pēc: Lauren klasifikācijas (intestinālais, difūzais, jauktais un nenoteikts tips), diferenciacijas pakāpes (augstu diferencēts G1, vidēji diferencēts G2 un zemu diferencēts G3), tika aprakstīta arī audzējam blakus esošajos audos atrofijas un intestinālas metaplāzijas esamība.

Trūkstošie dati

Daļai pacientu nebija pieejami visi nepieciešamie klīniskie vai histoloģiskie dati. Trūkstošie dati atbilstoši bija: nebija zināms smēķēšanas statuss 3 EBV pozitīviem un 26 EBV negatīviem, ŪMI 3 EBV pozitīviem un 22 EBV negatīviem, stadija – 10 EBV negatīviem, audzēja anatomiskā lokalizācija 11 EBV pozitīviem un 64 EBV negatīviem, Lauren klasifikācija 1 EBV pozitīvs un 14 EBV negatīviem, diferenciacijas pakāpe – 1 EBV negatīvajā grupā. Neviens no pacientiem datu trūkuma dēļ netika izslēgts no pētījuma un sniegts to pilnīgs atspoguļojums.

EBV statusa izvērtēšana

Parafīna blokos ieguldītie audzēja audu paraugi tika atlasīti no Latvijas Universitātes un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas veidotās biobankas. Pirmo reizi ar hemotoksilīnu un eozīnu krāsotos audzēju audus izvērtēja pieredzējis patologs Latvijā (prof. S. Isajevs), atzīmējot divas reprezentatīvās audzēju zonas, izvairoties no nekrozes rajonu iekļaušanas. Tos kodēja un nosūtīja uz Patoloģijas centru Nīderlandē (Department of Pathology, University Medical Center Utrecht, Netherlands), kurā tos atkārtoti caurskatīja otrs pieredzējis patologs (prof. G. J. Offerhaus). No iezīmētajiem patoloģisko audzēja reģioniem ar audu cilindru tika izgriezti apaļi paraugi 1.0 mm diametrā. Tie ievietoti audu mikroshēmas parafīna blokā: paraugu sadale un pozicionēšana tika plānota, izmantojot programmu (Alphelys-TMA Designer®, Version 1.6.8, Plaisir, France); ieguldīšanas vadīšanai izmantoja (MTA-I, Beecher Instruments, Sun Prairie, ASV un MTABooster® Alphelys, Plaisir, France). Audu mikroshēmu blokus (tissue microarrays – TMAs) nosūtīja tālākai analīzei uz ASV (Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, ASV), kur EBV statuss tika noteikts ar fluorescentās *in situ* hibridizācijas metodi. *In situ* hibridizācija tika veikta automatizēti ar Ventana Benchmark *in situ* hibridizācijas sistēmu (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, ASV), izmantojot fluorescenti iezīmētas Epšteina-Barra vīrusa kodētās ribonukleīnskābes (EBER) un oligo(d)T kontroles zondes. Pēc iepriekš detalizēti aprakstīta algoritma³⁰¹. Oligo(d)T zonde tika izmantota kontrolei, lai izvērtētu paraugos saglabātās ribonukleīnskābes (RNS). Paraugi tika uzskatīti par EBV negatīvu, ja EBV krāsojums netika noteikts tikai leukocītos un limfocītos, un par EBV pozitīvu, ja signāls tika novērots ļaundabīgās epiteliālās šūnās. EBV pozitīva kuņģa vēža audu reprezentatīvas fotomikrogrāfijas parādītas 23. attēlā.



23. attēls. Epšteina-Barra vīrusa pozitīva kuņģa vēža audu reprezentatīvas fotomikrogrāfijas A – krāsotas ar hemotoksilīnu un eozīnu; B ribonukleīnskābes saglabāšanās izvērtēšana, izmantojot oligo(d)T zondi – kontroles paraugs; C – EBV kodētā RNS *in situ* hibridizācija

Statistiskā analīze

Lai salīdzinātu EBV-pozitīvo un negatīvo pacientu klīniskos un patoloģiskos raksturlielumus tika izmantots hī-kvadrāta tests (chi-square). Atšķirība tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija < 0.05 . Risku varbūtība tika aprēķināta, izmantojot Cox proporcionālo regresijas analīzes modeli (Cox proportional hazard regression model), kurā dati tika analizēti, ņemot vērā pacienta vecumu, dzimumu, ķermeņa masas indeksu un audzēja parametrus – EBV statusu, audzēja stadiju un anatomisko audzēja lokalizāciju kuņģī. Kopējās dzīvildzes līknes tika izveidotas, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi. Statistiskai analīzei izmantoja SPSS 22 programmu (IBM Corp. Released 2013. IBM Statistics for Windows, Version 22.0, Armonk, ASV, Ņujorka).

2.6. Epšteina-Barra vīrusa pozitīva kuņģa vēža pacienta klīniskā gadījuma analīze

Papildus iepriekš aprakstītajam pacientu grupu raksturojumam, tika pārskatīta arī 26 EBV pozitīvo pacientu saņemtā terapija. Viens no tiem bija saņēmis inovatīvu sistēmisku terapiju ar monoklonālu antivielu – klaudīna 18.2 inhibitoru jeb IMAB362 jeb zolbetuximab (pētījums bija pabeigts, dati atšifrēti). Specifiskā terapija bija galvenais izvēles iemesls pacienta slimības klīniskās norises plašākai izpētei un aprakstīšanai. Datu iegūšanas metodes aprakstītas 2.2.4. sadaļā.

2.7. PTGER4, PSCA gēnu asociācijas ar kuņģa vēža attīstības risku genoma un transkriptoma līmenī noteikšanā metodes apraksts

KV pacientu atlasē, tika izmantoti StoP projektam apstiprināto pacientu dati, analīze veikta apakšgrupas pētnieku sadarbības ietvaros. Parafīna blokos ieguldītie audu paraugi tika atlasīti no Latvijas Universitātes un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas veidotās biobankas. Tālākai ģenētiskajai izmeklēšanai paraugus nosūtīja uz Bonnas Universitātes slimnīcas Cilvēka ģenētikas institūtu.

Pacienti

Gēnu kartēšanas (*fine mapping*) asociācijas pētījumā hromosomu rajoniem 5p13 un 8q24 tika izmantoti 1926 histoloģiski apstiprināti KV pacientu un 2012 kontroles grupas

audu paraugi. Pacientu paraugi tika atlasīti četros centros: Latvijā, Lietuvā, Spānijā un Vācijā. Visi pacienti etniski bija Eiropēdu izcelsmes. Kvantitatīvās pazīmes lokusa ekspresijas analīzei (expression quantitative trait locus – eQTL) tika izmantoti 143 audu un perifēro asins paraugi no Vācijas (15 sievietes, 128 vīrieši), kuriem histoloģiski apstiprināta distālās barības vada daļas intestināla metaplāzija (Bareta barības vads) un endoskopijas laikā ņemti papildu paraugi no kuņģa kardiācijas daļas. Šajos paraugos (no kuņģa kardiācijas daļas) epitēlija šūnās tika izslēgtas patoloģijas izmaiņas un *H. pylori* infekcija.

Genotipēšana un ekspresijas analīzes

Gēnu asociācijas kartēšanai hromosomu rajonos 5p13 un 8q24 tika izmantota viena nukleotīda polimorfisma noteikšanas metode (single nucleotide polymorphisms – SNPs). Genotipēšanā – ģenētisko atšķirību noteikšanā starp individuālo dezoksiribonukleīnskābi (DNS) un references sekvenci – tika izmantota imputācijas metode. Lai definētu interesējošos reģionus tika izmantota programma: *Halpoview Version 4.2* un datubāze *HapMap III* (2010. gada augusta versija³⁰²). Kā iezīmējošie marķieri tika izmantoti četrpadsmit SNPs 5p13 un seši 8q24 rajonā – skatīt tabulu 20.

20. tabula. Interesējošos rajonus iezīmējošo marķieru apkopojums SNP analīzei

SNP	Hromosoma
rs7716982	5
rs6893430	5
rs6861121	5
rs7726237	5
rs10737963	5
rs12523329	5
rs1002424	5
rs257009	5
rs10053664	5
rs13361707	5
rs3805486	5
rs462366	5
rs6876367	5
rs2291782	5
rs2976400	8
rs2976392	8
rs2976397	8
rs12155758	8
rs1435453	8

Visi 20 SNP marķieri tika genotipēti, izmantojot *Sequenom MassARRAY iPLEX Gold®* sistēmu (Sequenom, San Diego, ASV). Kvalitātes kontrolei tika izmantoti intraplašu un interplašu dublikāti. Papildus tika izmantotas negatīvās (H₂O) kontroles katrā 384 platē, lai izslēgtu kontamināciju. SNPs grupu diagrammas tika vizuāli izvērtētas un, ja nepieciešams, manuāli koriģētas. Pēc genotipēšanas kvalitātes kontroles laikā SNPs tika izvērtēti pēc Hardy-Weinberg equilibrium³⁰³ vērtībām, kur pieļaujamās $p < 1 \times 10^{-4}$ un

kontroles un $p < 1 \times 10^{-06}$ pacientu grupā. Tika izslēgts viens no SNP: rs138377917 8q24, kurš neatbilda kvalitātes kritērijiem un SNPs, kuriem $>5\%$ nebija piesaistījusies atbilstošā alēle (call rate, $CR < 95\%$ ³⁰⁴).

EQTL analīzei 143 donoriem DNS tika ekstrahēts no perifērajām asinīm un genotipēts plaša genoma analīzei, izmantojot *Human OmniExpress-1.1* un *HumanOmniExpressExome-v1.2* čipus (BeadChips, Illumina, San Diego, ASV). Kvalitātes kontroles laikā SNPs tika izslēgti paraugi ar Hardy-Weinberg equilibrium $p < 1 \times 10^{-05}$, mazāko alēļu frekvenci (minor allele frequency – MAF³⁰⁵) $< 5\%$ un $CR < 99\%$. Ekspresijas analīzē tika izvērtēts kopējais kuņģa kardiācijas šūnu RNS, kurš tika izolēts ar AllPrep DNA/RNA Mini kitu (Qiagen, Hilden, Germany). Transkriptomu (ģenētiskā koda daļa, kas tiek pārrakstīta jeb transkribēta RNS molekulās³⁰⁶) izvērtēja ar *HumanHT-12v4 Expression BeadChip* (Illumina, San Diego, ASV). Analīzē tika izmantotas zondes ar $p_{\text{detekcijas}} < 0.01$ vairāk nekā 5% paraugu. Zondes filtrēja, izvērtējot īpašo novietojumu un kvalitāti. Tikai tās, kas atbilstoši ražotāja iepakojuma rekomendācijām (*IlluminaHumanv4.db*) atbilda perfektai vai labai kvalitātei, tika izmantotas tālākā analīzē.

Gēnu kartēšana un eQTL analīze

Gēnu kartēšanas asociācijas analīzei tika izmantoti visi genotipētie SNPs un ar imputācijas metodi atrastie papildus marķieri, pievienošanai abos reģionos. Šim nolūkam tika izmantota IMPUTE2³⁰⁷ programma un 1000 Genoma 3. fāzes datu bāze³⁰⁸. Pēc imputācijas visi SNPs ar informācijas rezultātu (info score) > 0.7 tika tālāk izmantoti (attiecīgi 478 SNPs 5p13 un 315 8q24 rajonos). Katram no četri pētījuma dalībvalstu paraugiem tika veikta genotipēto un imputēto SNPs asociācijas analīze ar SNPTEST v2.5³⁰⁹. Centru kombinētie rezultāti tika iegūti ar fiksētoefektu metaanalīzes metodi. Papildus tika veikta genotipa-fenotipa (genotype-phenotype – GxP) analīze, un izvērtējums, sadalot pacientus pēc audzēja lokalizācijas (kardiācijas un ne-kardiācijas) un histoloģiskā apakštipa (difūzais, intestinālais, jauktais). Pāru saiknes disekvilibrācija (pairwise linkage disequilibrium – LD) starp marķieriem (SNPs) tika noteikts ar SNAP³¹⁰ metodi un Eiropas populācijas 1000 Genoma Pilot 1 datiem³⁰⁸.

EQTL analīzē tika izmantoti 568 265 autosomāli SNPs un ekspresijas intensitātes dati no 11 900 zondēm 143 pacientu paraugos. Ekspresijas dati tika normalizēti kvantilēs eQTLs un kartēti, izmantojot lineārās regresijas modeli statistikas programmā MatrixEQTL R³¹¹. Asociācija tika koriģēta, izmantojot piecus galvenos komponentus. EQTL efekti ar negatīvu atklāšanas rādītāja vērtību (false discovery rate – FDR) < 0.05 tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem. Papildus eQTLs (ar attālumu < 1 Mb līdz atbilstošajai zondei) tika uzskatīti par cisregulatoriem variantiem, bet SNPs > 1 Mb no zondes par trans-eQTLs.

3. Gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika

3.1. Audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika

Pacientu raksturojums

Prospektīvi divu mēnešu laikā tika atlasīti pacienti, kuri ārstējās Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā, Latvijas Onkoloģijas centra abdominālā un mīksto audu ķirurģijas nodaļā. Visiem pacientiem bija iekļaušanas brīdī parakstītas informētās piekrišanas formas. Tika aizpildītas standartizētas anketas biobankas anketas (kas apkopoja

personīgās: smēķēšana, KMI, cits audzējs un ģimenes anamnēzes datus. Papildus tika izmantota medicīniskā dokumentācija klīnisko un histoloģisko datu apkopošanai.

Pacientu iekļaušanas kritēriji bija:

- 1) vecums ≥ 18 gadi;
 - 2) parakstīta informētās piekrišanas forma;
 - 3) nav iepriekš saņēmis kuņģa vēža ārstēšanā specifisku terapiju (ķīmijterapiju vai staru terapiju);
 - 3) plānota operācija;
 - 4) gatavojoties operācijai ≥ 12 stundas nav ēdis, dzēris, smēķējis, lietojis smaržas.
- Izvirzītajiem kritērijiem atbilda 41 pacients (24 vīrieši, 17 sievietes), vecuma grupā no 34 līdz 78 gadiem.

Audu paraugu iegūšana

Audu paraugi tika ņemti no operācijas laikā rezecētā preparāta, to izvērtējot vizuāli. No katra pacienta tika ņemti divi paraugi no audzēja zonas un divi no veselo audu zonas (vidēji 100mg: 80-120mg). Viens paraugu pāris (audzējs-veselie audi) nekavējoties sasaldēti šķidrā slāpekļī un novietoti saldētavā -86 °C temperatūrā, kā rekomendēts literatūrā³¹². Otrs pāris tika histoloģiski izvērtēts, krāsojot ar hematoksilīnu un eozīnu, zemu diferencētiem audzējiem veica imūnhistoķīmiju, nosakot citokeratīnu AE1/AE3. Tikai pēc histoloģiskas audzēja un veselo audu izvērtēšanas, tie tika tālāk izmeklēti. Maksimālais glabāšanas ilgums bija līdz 3 mēnešiem. Transportēšanas laikā paraugus glabāja sasaldēti uz sausā ledus.

Kalibrācijas materiāli

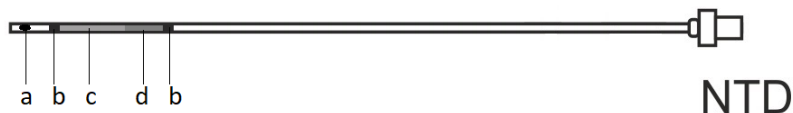
Kalibrācijai nepieciešamie standarti tika pagatavoti no augstas tīrības pakāpes šķidrūmiem vai gāzveida substancēm. Lielākā daļa no tiem iegādāta no Sigma-Aldrich (ASV) – acetonitrils (iekavās turpmāk tiks norādīta ražotāja minētā tīrības pakāpe; 99.8%), n-propanāls (97%), oglekļa disulfīds (99.9%), dimetilsulfīds (99%), 2-propēnnitrils (99%), izoprēns (99%), n-pentāns (99.8%), 2-butanons (99.5%), etilacetāts (99.9%), n-heksāns (99%), benzēns (99.8%), 3-metil-2-butanons (98.5%), 2-pentanons (99%), piridīns (99.8%), 1-metilpirols (99%), n-heptāns (99%), toluēns (99.8%), furfurāls (98%), n-oktāns (99%), p-ksilēns (99%) un D-limonēns (99%), bet benzonitrils (99%) no Fluka (Šveice).

Gāzu kalibrācijai nepieciešamie dažādu koncentrāciju vielu maisījumi tika sagatavoti atbilstoši savienojuma gaistamībai un šķīdībai ūdenī, atbilstoši protokolam, kas iepriekš aprakstīts literatūrā³¹³. To veica īpaši apmācīta pētnieku grupa no Insbrukas. Maz gaistošu, bet augsti šķīstošu vielu sagatavošanas procesā izmantoja GasLab (Breitfuss Messtechink, Vācija) kalibrācijas maisījumu ģeneratoru. Kalibrācijā un validācijā izmantoja gāzu maisījumus, kuros VOCs tilpuma frakcijas variēja no 10 ppt (ppt – viena daļiņa uz triljonu) līdz 50 ppb (viena daļiņa uz biljonu). Vāji šķīstošu un augsti gaistošu vielu sagatavošanā izmantoja stikla kolbas (Supelco, Kanāda).

Paraugu sagatavošana un slēgtās telpas virs parauga gaistošo savienojumu adatas ekstrakcija

VOCs, kurus atbrīvoja audu paraugi, tika pirms-koncentrēti, izmantojot slēgtās telpas virs parauga gaistošo savienojumu adatas ekstrakcijas procedūru (head-space needle trap

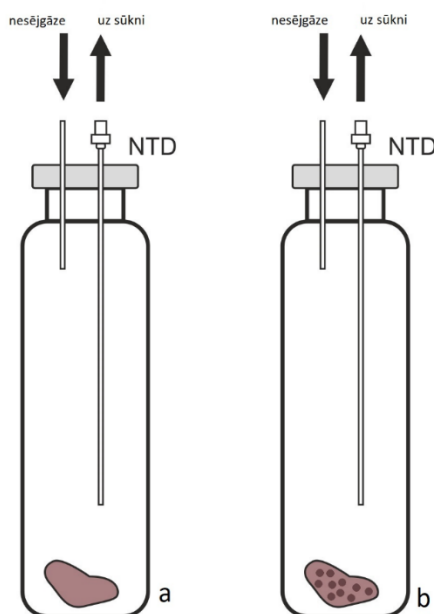
extraction: HS-NTE)³¹³⁻³¹⁵. VOCs uztveršanai ekstrakcijas procesā izmantoja 23-gauge (0.573 mm) ar silīcija tērauda pārklātu nerūsējošā tērauda adatu – NTD (needle trap device) ar diviem sorbentiem (2cm Carboxen X un 1 cm Carboxen 1000, abiem režģa izmēri 60/80, PAS Tehnology, Vācija). Shematiski NTD parādīta 24. attēlā.



24. attēls. 23G adata – adatas uztvērējierīces (NTD) shēma

a – sānu atvere; b – šķiedru tapa; c – 2 cm Carboxen X; d – 1 cm Carboxen (shēmas autors – Pawel Mochalski)

Pirms izmantošanas visas NTD adatas tika sagatavotas, skalojot ar augstas tīrības slāpekļa plūsmu (6.0%-99.9999%) 290°C 10-15 minūtes. Īsi pirms izmeklēšanas 100mg ($\pm 10\%$) sasaldētu audu paraugu ievietoja slēgtās telpas tvertnē (head-space: HS – 2ml, Gerstel, Vācija), kura pirms tam skalota ar augstas tīrības gaisu (10ml ar plūsmu 30-40 ml/min⁻¹) un aizvērta ar silikona membrānu. Pirms ekstrakcijas audu paraugi tika atkausēti līdz 37°C 30 minūtes. HS-NTD apvienojums shematiski parādītā 25. attēlā.



25. attēls. Slēgtās telpas tvertnes-adatas uztvērējierīces (HS-NTD) shematisks attēlojums: a – veselo audu paraugs, b – audzēja audu paraugs (shēmas autors – Pawel Mochalski)

Slēgtās telpas tvertnē (HS, 2 ml), kas aizvērta ar silikona membrānu, ievietoja a – veselo audu paraugu un b – audzēja audus. Tvertnē ievietoja NTD adatu ekstrakcijai, kas savienota ar sūkni un otru adatu, kas nodrošināja nesējgāzes plūsmu. Nesējgāze bija gaiss, kurā bija mazāk nekā 0.1 (ppm – daļiņas uz miljonu) ogļūdeņražu.

Ekstrakcijas procesa nodrošināšanai slēgtā tvertnē nesējgāzes plūsma (100ml, nesējgāze – gaiss, kurā ir mazāk nekā 0.1ppm – daļiņas uz miljonu oglekļa dioksīda) tika virzīta ar konstantu ātrumu 2 ml/min⁻¹ 37°C caur papildus ievietoto adatu uz slēgto telpu virs audu parauga, no tās uz NTD adatu, kas savienota ar sūkni, kurš darbojās ar identisku ātrumu 2 ml/min⁻¹ 37°C. Šajā procesā izmantoja masas plūsmas adapteri (Bronkhorst, Nīderlande). Pēc ekstrakcijas NTD tika ievietota gāzu hromatogrāfijas aparātā, kurā savienojumi tika termāli desorbēti 290°C bez plūsmas dalīšanas, 1 minūtes laikā. Paralēli katram audu paraugam kā kontrole, tika analizēts slāpekļa gāzes paraugs, lai identificētu iespējamus vides piesārņojumus. Ja tādi tika atrasti, aprēķinos tie tika atņemti no vērtībām, kas iegūtas audu paraugu analizē.

Gāzu hromatogrāfija – masu spektrometrija

Gāzu hromatogrāfijas veikšanai tika izmantota Agilent 7890A/5975C sistēma (Agilent, ASV). Desorbcijas laikā ieejas pirmā fāze tika nodrošināta bez plūsmas dalīšanas, 1 minūtes laikā, kam sekoja otrā fāze ar plūsmas dalīšanu attiecībā 1:50. Gaistošo savienojumi tika atdalīti, izmantojot Rt-Q-BOND kolonnu (30m x 0.25mm, filmas biezums 8 μm, 100% divinilbenzēna fāze, Restek, ASV), kas darbojās konstantā 1 ml/min⁻¹ hēlija plūsmā. Kolonnas temperatūras programma bija: 40°C 1 minūti, tad paaugstinot ik pa 5°C min⁻¹ līdz 210°C. Temperatūra 210°C tika uzturēta konstanti 4 minūtes, tad paaugstināta ik pa 3°C min⁻¹ līdz 260°C. Temperatūra 260°C tika uzturēta konstanti 14 minūtes. Masu spektrometrs darbojās sinhronā SCAN/SIM režīmā ar skenēšanas ātrumu 2.67 skeni s⁻¹. Process detalizētāk ir aprakstīts literatūrā³¹⁶. SCAN darbojās diapazonā no m/z 20 līdz m/z 200. Pīķu integrācija tika balstīta uz ekstrahēto jonu hromatogrammām. Substanču specifiskās m/z attiecības tika izmantotas, lai identificētu savienojumus no blakus esošiem pīķiem, pat gadījumos, ja tie pārklājās kopējā jonu skaita hromatogrammā. Četrpolu, jonu avota un pārneses līniju temperatūras tika uzturētas attiecīgi 150°C, 230°C un 280°C. Elektronu ietekmes enerģija bija 70 eV. Savienojumu identifikācija notika divos posmos. Sākumā pīķa spektrs tika salīdzināts ar NIST masu spektrālo bibliotēku. Pēc tam NIST identifikācija tika apstiprināta, salīdzinot attiecīgo aiztures laiku ar aiztures laiku, kas iegūts analizējot standarta maisījumus, kas pagatavoti no tīriem savienojumiem. Gadījumos, kad iespējams, VOCs emisija tika kvantificēta, izmantojot kalibrācijas maisījumus.

3.2. Gaistošo organisko savienojumu noteikšanas metodika izelpā

Paraugu iegūšana un analīze īstenota Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā un Latvijas Universitātes un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas biobankas telpās laika periodā no 2016. gada janvāra līdz martam.

Dalībnieku raksturojums

Prospektīvi divu mēnešu laikā tika atlasīti KV pacienti un kontroles grupas dalībnieki, kuri citu indikāciju dēļ veica augšējās endoskopijas izmeklējumu Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā.

Iekļaušanas kritēriji bija:

1. vecums \geq 18 gadi;
2. pacienti ar histoloģiski apstiprinātu kuņģa vēzi, kuriem nav veikta kuņģa operācija un nav saņēmuši specifisku terapiju (staru, ķīmijterapiju);

3. kontroles grupas dalībnieki, kuri citu indikāciju dēļ veica augšējās endoskopijas izmeklējumu un procedūras laikā ņemtās piecās biopsijās nebija norādes par audzēju vai augsta riska priekšvēža stāvokli (displāziju);
4. dalībnieki, kuru vispārējais stāvoklis pieļāva elptestu veikšanu, īslaicīgu elpas aizturēšanu;
5. dalībnieki, kuri spēj izprast norādes, ir motivēti piedalīties pētījumā;
6. parakstīta informētās piekrišanas forma.

Izslēgšanas kritēriji:

1. cita onkoloģiskā slimība (ne kuņģa vēzis, kontroles grupā varēja piedalīties, ja onkoloģiskā slimība ir bijusi anamnēzē un radioloģiskie dati izmeklēšanas brīdī liecināja par pilnu remisiju);
2. elpošanas grūtības;
3. nespēja izprast norādes.

Norādes pacientiem un dalībniekiem pirms elptesta veikšanas

1. Ierasties uz elptestu tukšā dūšā (neuzņemt ēdienu no iepriekšējā vakara, ja tas nav iespējams, tad vismaz 12 stundas pirms izmeklējuma; nedzert kafiju, tēju, sulas);
2. Nesmēķēt vismaz 3 stundas pirms testa;
3. Ja plānota kolonoskopijas procedūra, tad elptests veicams pirms uzsākta gatavošanās;
4. Izvairīties no smaržu, dezodorantu un košļājamo gumiju lietošanas.

Visiem pacientiem un dalībniekiem bija iekļaušanas brīdī parakstītas informētās piekrišanas formas, tika aizpildītas standartizētas anketas. Histoloģisko paraugu datus pārbaudīja patoloģijas eksperti (Latvijas Universitātes asociētais profesors Sergejs Isajevs un Latvijas Universitātes Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta un Akadēmiskās histoloģijas laboratorijas patologs Inga Bogdanova). Tie tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu un modificēto Gimza metodi.

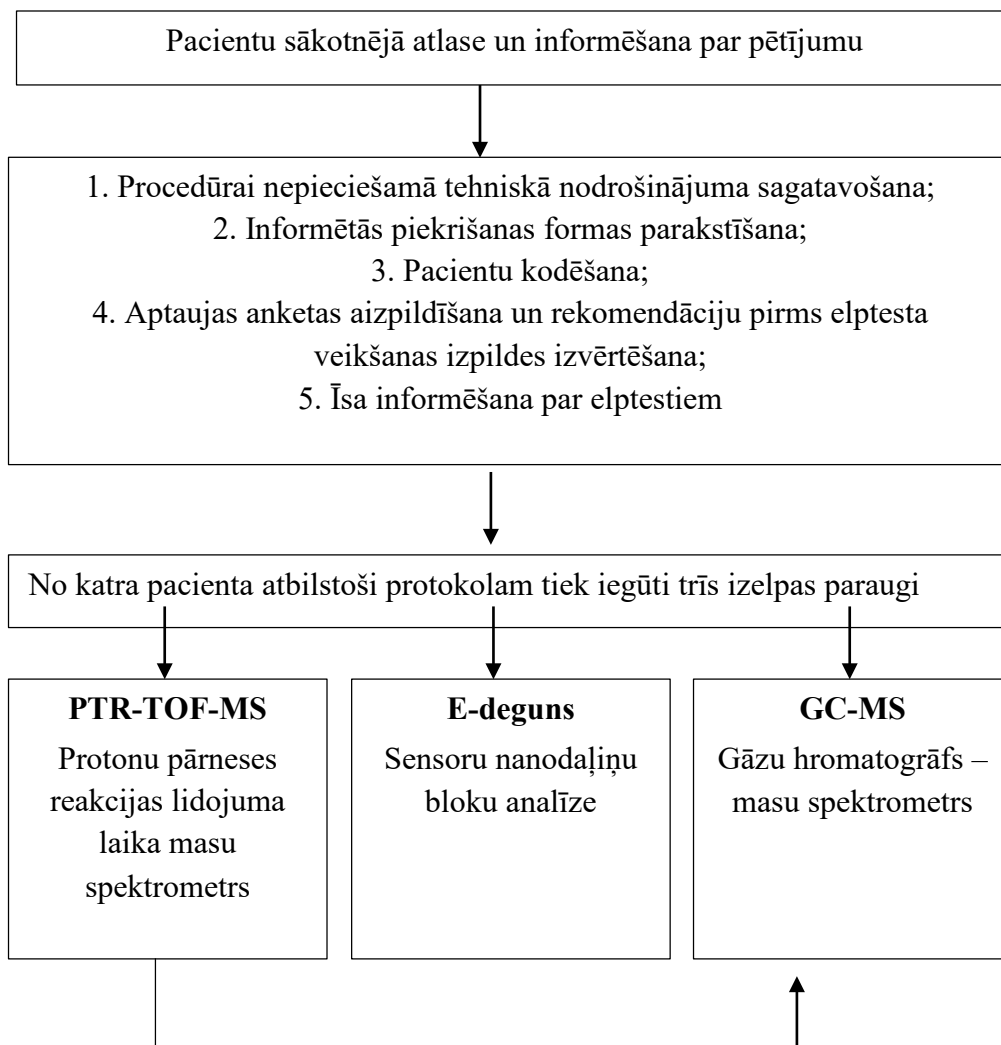
Papildus tika izmantota medicīniskā dokumentācija klīnisko un histoloģisko datu apkopošanai.

Pēc sākotnējās atlases pētījumam piekrita un uz izmeklējumiem divu mēnešu periodā ieradās 124 dalībnieki. Tos rūpīgi izvērtējot pirms testu veikšanas (tika aizpildīta anketa, jautāts par norādīto rekomendāciju ievērošanu), kā arī pēc augšējās endoskopijas histoloģisko datu atbilžu saņemšanas, izvirzītajiem kritērijiem atbilda 95 (41 KV pacients un 54 kontroles grupas) dalībnieki.

Smēķēšanas statuss tika aprakstīts kā nesmēķētāji un smēķētāji (dalībnieki, kas dzīves laikā izsmēķējuši > 100 cigaretes, bet smēķēšanu ir atmetuši – bijušie smēķētāji; tika kategorizēti kā nesmēķētāji, jo šajā pētījumā tika izvērtēti gaistošie marķieri izelpā, nevis smēķēšanas kancerogēnā ietekme)²⁹⁰. Ķermeņa masas indekss klasificēts: samazināts svars (KMI <18.5 kg/m²), normāls (KMI 18.5 – 24.9 kg/m²) un palielināts (≥ 25 kg/m²)^{299,300}. Tā kā pētījumā iekļauto pacientu skaits bija 41, to tālāka analīze, sadalot pa stadijām netika veikta, jo katrā būtu niecīgs dalībnieku skaits. Līdzīgi kontroles grupas dalībniekus nesadalīja pat, ja tika noteiktas izmaiņas kuņģa gļotādā pēc OLGA (histoloģisks gļotādas atrofijas izvērtējums) un OLGIM (histoloģisks gļotādas intestinālas metaplāzijas izvērtējums) klasifikācijas³¹⁷.

Pētījuma norises shēma, elptestu veikšana un izelpas paraugu savākšana

Sākotnēji tika veikta dalībnieku atlase, informēšanas par pētījumu un procedūrai nepieciešamā tehniskā nodrošinājuma sagatavošana. Tam sekoja informētās piekrišanas formu parakstīšana, pacientu kodēšana, anketas aizpildīšana, atkārtota izvērtēšana par rekomendāciju ievērošanu pirms elptesta veikšanas un īsa informēšana par elptestiem un to etapiem. Pētījuma norises shēma parādīta 26. attēlā.



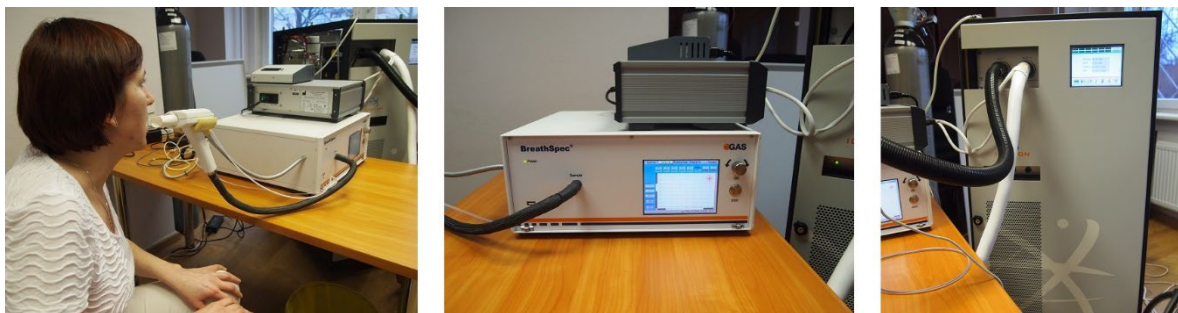
26. attēls. Pētījuma norises shēma

No katra pacienta atbilstoši pētījuma protokolam (pielikums Nr5) un pirms procedūras sniegtai informācijai (pielikums Nr9) tika iegūti trīs izelpas paraugi. Viens no tiem izmeklēts reālā laikā, bet divi nosūtīti tālākai analīzei Izraēlas tehnoloģiju institūtā (Technion). Izelpas gāzu pārnese process sorbenta caurulēs – Nr10. Desorbcijas process atspoguļots pielikumā Nr11, vides gaisa savākšana – pielikums Nr12 un savācējmaisa tīrīšana – pielikums Nr13. Paraugu iegūšana tika veikta vienā telpā, lai izslēgtu vides izmaiņu radītās atšķirības. Visi pacienti procedūrai gatavojās, ierodoties uz elptestu tukšā dūšā (neuzņemot ēdienu no iepriekšējā vakara, ja tas nav iespējams, tad vismaz 12 stundas pirms izmeklējuma; nedzerot kafiju, tēju, sulas); nesmēķēja 3 stundas pirms testa; izvairījās no smaržu, dezodorantu un košļājamo gumiju lietošanas un, ja plānota kolonoskopijas

procedūra, tad pirms uzsākta gatavošanās. Pēc īsas informēšanas par elptestiem un to etapiem, dalībnieks atradās miera stāvoklī 10 minūtes.

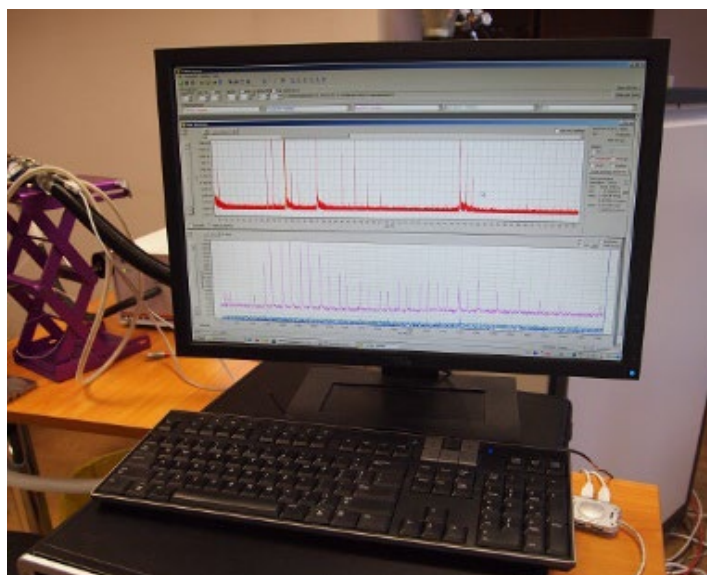
Pirmā no izmantotajām metodēm bija PTR-TOF-MS. Tajā izmeklējamā gaisa paraugā esošie VOCs reaģē ar H_3O^+ , kas tiek pievadīts no jonu avota. Notiek protonu pārnese reakcija $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{R} \rightarrow \text{RH}^+ + \text{H}_2\text{O}$ (R – reaģējošā viela). No pārnese reaktora caurules daļa jonu tālāk tiek novirzīta uz masu spektrometru. PTR-MS spēj noteikt VOCs masu un masas un lādiņa attiecību, bet ne to identificēt. Metodes priekšrocība bija iespēja monitorēt VOCs, noteikt tos ar augstāku frekvenci (viens mērījums sekundē, salīdzinot ar tipisku GC-MS – viens mērījums ik 30 minūtēs), nav nepieciešami vielu paraugi kalibrēšanai. Tādējādi metode ļāva ātri noteikt VOCs klātbūtni un to masu, kas ir nozīmīgs rādītājs, lai notiktu sekmīga vielas identifikācija ar citām metodēm (šajā pētījumā GC-MS)^{318,319}.

Procedūras sākumā dalībniekam lūdza veikt dziļu ieelpu un izelpot spirometrā. Tas nodrošināja izelpas CO_2 līmeņa izvērtēšanu. Tiklīdz CO_2 līmenis sasniedza 3%, tika uzsākta izelpas parauga savākšana (iekārta: BreathSpec, GAS mbH, Dortmund, Vācija) – 5ml paraugs tika iegūts 5 sekunžu laikā. Iekārta parādīta 27. attēlā.

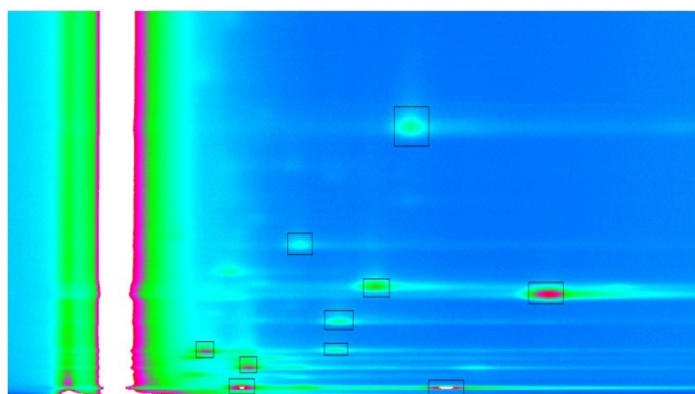
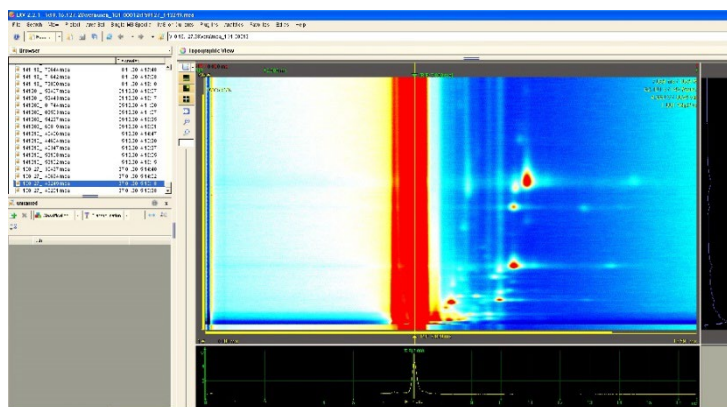


27. attēls. Spirometrs un PTR-TOF-MS BreathSpec, GAS mbH, Dortmund, Vācija
(Foto no personīgā arhīva)

Tālāk gaisa paraugs ar pumpja palīdzību, kurš nodrošina konstantu $\sim 120\text{ml}/\text{min}$ plūsmu, automātiski nonāca multikapilārā kolonnā (1000 kapilāri ar iekšējo diametru $40\mu\text{m}$, pārklājuma biezumu $2\mu\text{m}$, kolonnas garums 20cm). Tiek uzturēta konstanta temperatūra procesa laikā 45°C , bet gāzes ieplūdes caurulē, 6-portu vārstā, parauga cilpā 40°C . Iekārta: OV-5, Novosibirsk, Krievija). Tajā analizējamās molekulas tika atdalītas, pēc tam nonāca jonizācijas kamerā (radioaktīvās jonizācijas avots bija ^3H , 300MBq), kur notika iepriekš aprakstītā protonu pārnese reakcija. Kā nesējgāze tika izmantots slāpeklis (tīrības pakāpe 99.9999%). Viena pacienta datu analīze aizņēma ~ 5 minūtes. To laikā bija reģistrēti ap 650 spektri, katrs ar 3000 paraugu punktiem, kopā 1.95 miljoni parauga punktu. Datu vizualizācijai un analīzei izmantoja programmu LAV (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Vācija). Analīzes laikā datu vizualizācijas paraugs programmā redzams 28. un 29. attēlos.



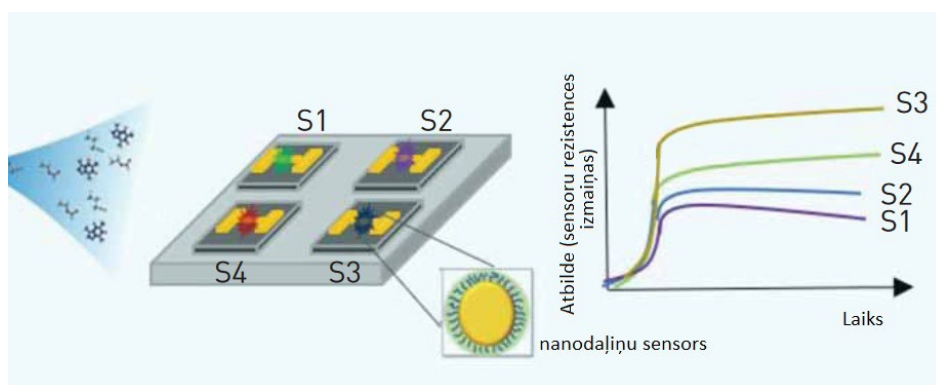
28. attēls. Analīzes laikā datu vizualizācijas paraugs (dators 400 MHz) programma LAV (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Vācija) (Foto no personīgā arhīva)



29. attēls. Datu vizualizācijas paraugs programmā LAV (version 2.0, GAS mbH, Dortmund, Vācija) – izvēlēto apvidu topogrāfiskie attēli (Foto analīzes procesa laikā saglabājis Pawel Mochalski)

Otrā metode – sensoru nanodaļiņu bloku analīze (e-deguns). Metode spēj noteikt izelpoto VOCs kopuma modeli, bet ne identificēt vai kvantitatīvi tos izvērtēt. Galvenā priekšrocība ir tā, ka nav nepieciešams dārgs aprīkojums un tā ir ātri veicama. Tajā analizēja VOCs, kas saglabāti adsorbcijas materiālos (Tenax® TA sorbenta caurulē ar poroza polimēra matricu) un nogādāti Izraēlas tehnoloģiju institūtā (Technion). Izmeklēšanas

pirmais etaps ir termiska desorbēcija, kura notiek automātiskā termālās desorbēcijas sistēmā (TD20; Shimadzu Corporation, Japāna) 250 °C temperatūrā. Pēc emisijas no Tenax® TA sorbenta caurulēm paraugi īslaicīgi tika glabāti nerūsējoša tērauda VICI paraugu cilpās (Valco Instruments Co. Inc) 150 °C temperatūrā. Kamera, kurā bija sensori, atradās vakuuma apstākļos (~30 mTorr), līdz tajā tika novirzīts analizējamais paraugs. Atlikušais tilpums tika piepildīts ar slāpekli (99.999%). Lai iegūtu bāzes rezistences mērījumu rādītājus 5 minūtes pirms ekspozīcijas, izmantoja Keithley (modelis 2701 DMM) datu reģistrēšanas iekārtu. Tam sekoja 5 minūtes, kad kamerā tika ievadīts izelpas paraugs un 5 minūtes sensoru atgūšanās laika. Sistēmas kontrolē izmantoja pēc pasūtījuma veidotu LabView programmu. Laikā, kad notiek sensoru ekspozīcija ar izelpoto gaisu vai kalibrācijas gāzi, VOCs mijiedarbība ar organisko uztveršanas slāni rada rezistences izmaiņas (mijiedarbība starp zelta nanodaļiņām un VOCs ir fizikāla, pamatojas uz van der Vālsa spēkiem). Bāzes rezistences līmenis atjaunojas gandrīz nekavējoties pēc parauga evakuācijas no kameras. Katra parauga izmeklēšanu raksturoja ar četriem rādījumiem: relatīvās sensoru rezistences izmaiņas pīķa punktā (sākums), tā vidū un ekspozīcijas beigās, kā arī visa mērījuma laikā iegūtais laukums zem līknes (AUC). Sensoru nanodaļiņu bloku analīzes metode shematiski parādīta 30. attēlā.



30. attēls. Sensoru nanodaļiņu bloku analīzes metodes shematisks attēlojums
Sensoru (S1, S2, S3, S4) ekspozīcija ar izelpoto gaisu un rezistences mērījumu līknes,
modificēts no avota³²⁰

Nanodaļiņu sensoru signālu analīzes laikā pēc nejaušības principa tika atlasīti 75% izelpas paraugu, kas kalpoja diskriminējošo faktoru modeļa (DFA) izveidei kā mācību kopa. Atlikušie 25% paraugu tika izmantoti aklā pētījuma sadaļā validācijas testā. DFA modelis, kas atšķirā KV pacientus no kontroles grupas, tika testēts, lai izvērtētu klīnisko faktoru ietekmi: dzimuma, vecuma, smēķēšanas, KMI un medikamentu lietošanas. Šim etepam izmantoja ROC analīzi, kurā izvērtēja AUC.

Trešā metode bija GC-MS. Tā tika izmantota, lai identificētu un kvantitatīvi izvērtētu VOCs. Kopumā analīzi var iedalīt divos posmos: 1) gāze dodas cauri kapilārai kolonnai, tajā tiek noskaidrots molekulas pārvietošanās ātrums (aiztures laiks); 2) tam seko molekulu sadale, jonizācija, akcelerācija, defleksija un atsevišķu jonizēto molekulu detekcija. MS molekulas tiek sadalītas jonizētos fragmentos, kuru detekcija notiek, izmantojot masas un lādiņa attiecību, kas tiek salīdzināts ar bibliotēkās pieejamo. Procesa laikā tiek iegūta hromatogramma, kas atspoguļo aiztures laiku un katra savienojuma daudzumu. AUC katram

savienojumam ir proporcionāla tā koncentrācijai. Analīzē tika izmantotas divas 750ml savācējmaisos (QuinTron Instrument Company, Inc., ASV) saglabātās izelpas, kuras iegūtas dalībniekam pēc 3–5 minūšu ilgas plaušu attīrīšanas fāzes, kad tika elpots caur ogles (ABEK) un bakteriālo filtru attīrīts gaiss, tādējādi atdalot 99.99% no eksogēniem gaisa VOCs. Savācējmaisū (QuinTron Instrument Company, Inc., ASV) saturs tika pārnesti Tenax® TA sorbenta caurulē un Carboxen-1018 stikla sorbentu caurulē (Sigma-Aldrich Ltd.) vai ORBO 420 Tenax® TA (Sigma-Aldrich Ltd., St. Luis, ASV), izmantojot vakuuma pumpi. Kvalitātes kontrolei izmantoja procedūras veikšanas telpas gaisu, to pumpējot cauri sorbenta cauruli 7 minūtes ar ātrumu 100 ml/min. Caurules tika noslēgta un glabāta ledusskapī 4°C temperatūrā līdz analīzes veikšanai. Analīzes veikšanai izmantoja GC-MS (GC-MS-QP2010; Shimadzu Corporation, Japāna) kombinācijā ar termālās desorbcijas sistēmu (TD20, Shimadzu Corporation, Japāna). Termālās desorbcijas laikā izmantotie temperatūras režīmi secīgi bija: 10 min 35°C, kāpinājums pa 4°C līdz 150°C; 10°C/min kāpinājums līdz 300°C un 5 min 300°C. Gaistošo savienojumi tika atdalīti, izmantojot SLB-5ms kapilāro kolonnu (30m gara x 0.25mm iekšējais diametrs un biezums 0.5µm) (Sigma-Aldrich Ltd., St. Luis, ASV). Desorbcijas tika nodrošināta bez plūsmas dalīšanas, 2 minūšu 30 cm/s pastāvīgā lineārā ātrumā un 0.7 ml/min kolonnas plūsmā. Pirms analīzes caurules tika pievienotas aparātam, kas nodrošināja pastāvīgu 30ml/min tīra hēlija plūsmu, lai mazinātu mitrumu. Hromatogrāfijā rezultātu apkopošanai izmantoja GC-MS savienojumu datu bāzi versiju 2.53SU1 un analīzes programmu (Shimadzu Corporation, Japāna).

Statistiskā analīze

Dalībnieku klīnisko raksturlielumus salīdzināšanai tika izmantots hī-kvadrāta tests (chi-square). Atšķirība tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija < 0.05 .

Neparametriskais Vilksoksona tests tika izmantots, lai noteiktu statistiskās atšķirības VOCs daudzumā pētījumu grupās (tas tika izmantots, jo, lai veiktu T-testu ir neieciešams pieņemt, ka distribūcija ir normāla, ko maza dalībnieku skaita dēļ nevar), ar programmu SAS JMP, V.10.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina, ASV; 1989–2005). Atšķirība tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu, ja p vērtība bija < 0.05 .

3.3. Klasifikācijas modeļa tapšana nanodaļiņu sensoru signālu analīzei

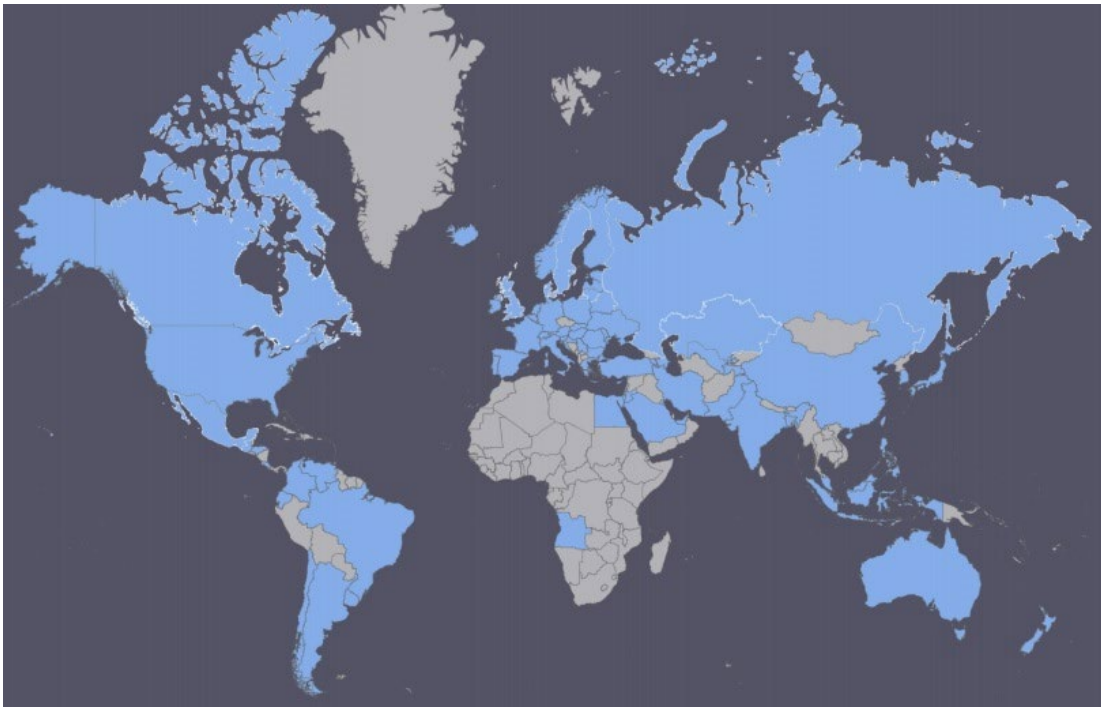
Klasifikācijas modeļa tapšanu nanodaļiņu sensoru signālu analīzē, lai diferencētu KV pacientus un kontroles grupu. Iekļaušanas kritēriji, materiāla savākšana, uzglabāšana un transportēšana veikta identiski iepriekš aprakstītajai – nanosensoru (e-deguna) sadaļā. Dati tika apkopoti par 245 (81 KV un 164 kontroles grupas) dalībniekiem. Izelpotā gaisa paraugus izvērtēja Technion (Izraēlas Tehnoloģiju institūtā, Haifā) ar 40 nanodaļiņu sensoru. Dati tika normalizēti attiecībā pret telpas gaisa paraugiem, tika aprēķināti pīķu signāli un AUC vērtības. Iegūtās vērtības analizēja ar mašīnmācīšanās sistēmām, kuru mērķis bija atrast funkciju (f), kas ļautu noteikt parauga piederību kontroles vai KV grupai. Funkcija tika konstruēta, izmantojot lēmumu koka klasifikācijas izveides algoritmus C4.5 (J48 implementation in Weka) un CART (SimpleCART in Weka) un likumu indukcijas algoritmu RIPPER (Jrip implementation in Weka).

Rezultāti

1. Nozares speciālistu aptaujas anketa

1.1. Vispārējs pārskats

Kopumā tika saņemtas 886 atbildes no 75 pasaules valstīm. Visvairāk anketu tika saņemtas no Eiropas – 304 (34,3%) un Krievijas, Ukrainas, Baltkrievijas – 278 (31,4%), tām sekoja Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija -150 (16,9%), Austrumāzija – 150 (16,9%), Latīņamerika un Karību jūras reģions – 59 (6,5%), Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande – 32 (3,6%) un Āfrika – 2 (0,2%). Vizuāli respondentu aptvere parādīta 31. attēlā.



31. attēls. Respondentu pārstāvētās valstis (pasaules kartē gaiši zilā krāsā, attēls veidots ar www.amcharts.com mājaslapā pieejamo programmu)

Anketu angļu valodā aizpildīja 569 (64,2%), krievu valodā – 302 (34,1%) un vācu valodā 13 (1,7%). Pārskats respondentu sadalījumu pa dalībvalstīm un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu ir parādīts 21. tabulā.

21. tabula. Pārskats respondentu sadalījumu pa dalībvalstīm un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu

Valsts	Anketas valoda			Skaitis
	Angļu	Krievu	Vācu	
Angola	0	1	0	1
Argentīna	1	0	0	1
Armēnija	2	1	0	3
Austrālija	7	0	0	7
Austrija	2	0	0	2
Azerbaidžāna	1	0	0	1
Bangladeša	1	0	0	1
Baltkrievija	3	44	0	47
Beļģija	6	0	0	6
Brazīlija	26	0	0	26
Bulgārija	3	0	0	3
Kanāda	3	0	0	3
Čīle	12	0	0	12
Ķīna	1	0	0	1
Kolumbija	4	0	0	4
Kostarika	4	0	0	4
Horvātija	3	0	0	3
Kipra	5	0	0	5
Dānija	2	0	0	2
Ekvadora	1	0	0	1
Ēģipte	1	0	0	1
Igaunija	10	0	0	10
Somija	7	0	0	7
Francija	11	0	0	11
Vācija	10	0	13	23
Grieķija	7	0	0	7
Gvatemala	1	0	0	1
Hondurasa	1	0	0	1
Honkonga	5	0	0	5
Ungārija	4	0	0	4
Islande	1	0	0	1
Indija	6	0	0	6
Indonēzija	1	0	0	1
Irāna	9	0	0	9
Īrija	4	0	0	4
Izraēla	16	0	0	16
Itālija	33	0	0	33
Japāna	12	0	0	12
Jordāna	1	0	0	1
Kazahstāna	0	25	0	25
Kuveita	1	0	0	1
Latvija	18	1	0	19
Lietuva	5	0	0	5

21. tabulas turpinājums

Malaizija	6	0	0	6
Meksika	4	0	0	4
Moldova	0	2	0	2
Nīderlande	6	0	0	6
Jaunzēlande	5	0	0	5
Norvēģija	3	0	0	3
Pakistāna	8	0	0	8
Filipīnas	1	0	0	1
Polija	8	0	0	8
Portugāle	39	0	0	39
Dienvīdkoreja	52	0	0	52
Rumānija	12	0	0	12
Krievija	8	188	0	196
Saauā Arābija	2	0	0	2
Serbija	5	0	0	5
Slovākija	1	0	0	1
Slovēnija	1	0	0	1
Spānija	28	0	0	28
Zviedrija	4	0	0	4
Šveice	2	0	0	2
Tadžikistāna	0	1	0	1
Taivāna	43	0	0	43
Turcija	7	0	0	7
Ukraina	10	22	0	32
Apvienotie Arābu Emirāti	2	0	0	2
Lielbritānija	15	0	0	15
Amerika	18	0	0	18
Urugvaja	2	0	0	2
Uzbekistāna	1	8	0	9
Venecuēla	3	0	0	3
Kopā:	547	293	13	853

Lielākā daļa no respondentiem bija vīrieši 570 (64%). Pārskats respondentu sadalījumu pa dzimumiem un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu ir parādīts 22. tabulā.

22. tabula. Pārskats respondentu sadalījumu pa dzimumiem un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu

Dzimums	Anketas valoda			Skaitis
	Angļu	Krievu	Vācu	
Vīrieši	398	139	9	546
Sievietes	149	154	4	307
Kopā:	547	293	13	853

Vidējais respondentu vecums bija 47 gadi (jaunākajam 23, bet vecākajam 85 gadi). Vairums respondentu bija veselības aprūpes speciālisti 98,1% (n=869), atlikušie 1,9% (n=17) bija pacientu un nevalstisko organizāciju pārstāvji. Sadalot respondentus pa specialitātēm: gastroenterologi 68,4% (n=606); onkologi 13,7% (n=121); 8,7% internisti, ģimenes ārsti (n=77); 7,3% epidemiologi (n=65) un 1,9% pacienti, nevalstisko organizāciju pārstāvji (n=17).

Jautājumā, kurā bija pieļaujamas vairākas atbildes, tika noskaidrots, ka ikdienā darbu klīnikā veic 81,2% (n=706); akadēmisku darbu veic 23% (n=200), pētījumos piedalās 21,2% (n=184) un programmu organizēšanu 3,4% (n=30) no 869 medicīnas speciālistiem.

Atbilstoši nostrādāto gadu skaitam specialitātē (ieskaitot nevalstisko organizāciju pārstāvjus) lielākai daļai 45,9% (n=407) tie bija > 20 gadi; 28,8% (n=255) 11 – 20 gadi un 25,3% (n=224) līdz 10 gadiem. Pārskats respondentu nostrādāto gadu skaitu un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu ir parādīts 23. tabulā.

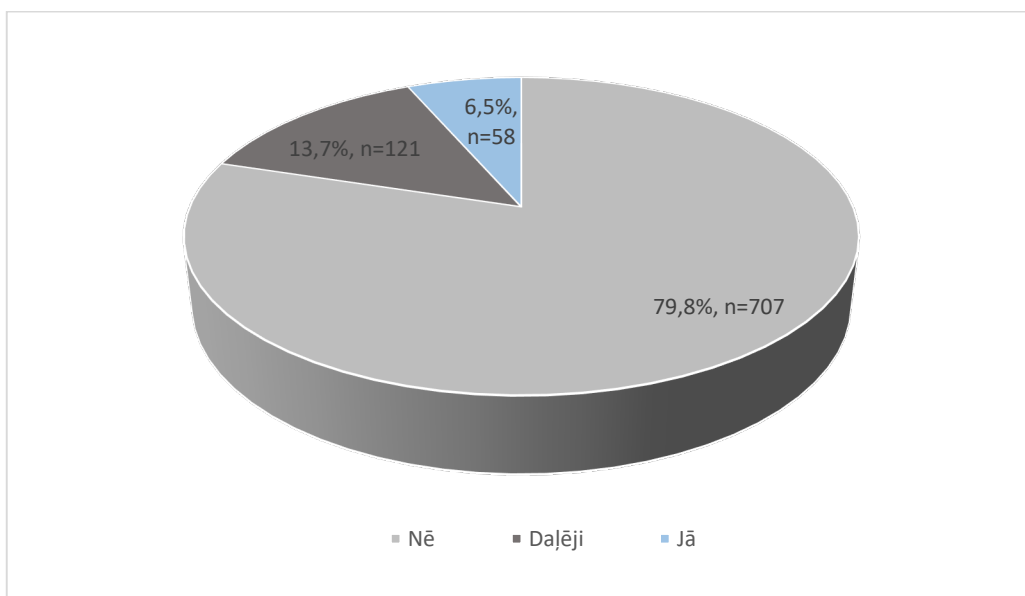
23. tabula. Pārskats respondentu nostrādāto gadu skaitu un dažādās valodās aizpildīto anketu skaitu

Nostrādāto gadu skaits specialitātē	Anketas valoda			Skaitis
	Angļu	Krievu	Vācu	
> 20	284	105	5	394
11 – 20	150	92	5	247
līdz 10	113	96	3	212
Kopā:	547	293	13	853

Atbilstoši IARC¹⁸⁵ datubāzē pieejamajiem datiem pēc ASIR indeksa no augsta riska reģioniem tika saņemtas 70,6% (n=480), vidēja 27,8% (n=189) un zema 1,6% (n=11) atbildes.

1.2. Viedoklis par kuņģa vēža radīto veselības slogu

Vairums respondentu 79,8% (n=707) piekrita apgalvojumam, ka KV radītais veselības aprūpes slogs nav izzūdoša problēma, 13,7% (n=121) nebija noteikta viedokļa, bet 6,5% (n=58) uzskatīja, ka aktīva iejaukšanās un risinājumi nav nepieciešami. Pacientu sadalījums parādīts 32. attēlā.



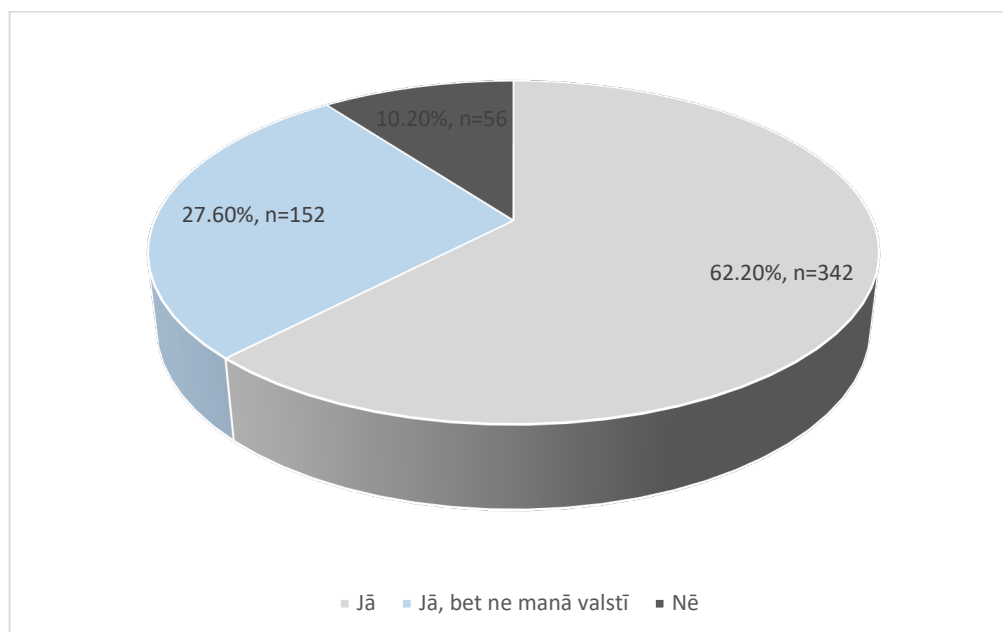
32. attēls. Respondentu sadalījums pēc piekrišanas apgalvojumam – kuņģa vēža radītais veselības aprūpes slogs ir izzūdoša problēma

Viedokļi neatšķīrās speciālistu grupās, iedalot pēc HDI un ASIR ($p > 0,05$).

Lielākā daļa novērtēja KV kā nozīmīgu problēmu arī pārskatāmā nākotnē 70,1% ($n=604$), 20,6% ($n=177$) domāja, ka tā saglabāsies kā nozīmīga problēma noteiktās sociālās grupās un pasaules reģionos, bet 9,3% ($n=80$) domāja, ka KV nebūs nozīmīga problēma viņu valstī. No šiem 80 respondentiem 29 (36,2%) bija no Eiropas.

1.3. Viedoklis par kuņģa vēža populācijas skrīningu

Populācijas skrīningu respondenta pārstāvētajā valstī atbalstīja 62,2% ($n=342$); citās valstīs, bet ne mītnes valstī 27,6% ($n=152$), bet neatbalstīja 10,2% ($n=56$). Viedokļu sadalījums parādīts 33. attēlā.



33. attēls. Viedokļu sadalījums pēc atbalsta organizētam populācijas kuņģa vēža skrīningam

Viedokļa sadalījums par kuņģa vēža populācijas skrīningu pēc ģeogrāfiskā reģiona, respondenta specialitātes un ASIR parādīts tabulās 24. – 26.

24. tabula. Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis			
	Jā	Jā, bet ne manā valstī	Nē	Kopā
Āfrika	100%	0%	0%	1
Austrumāzija	93.30%	4.40%	2.20%	45
Eiropa	44.90%	38.10%	17.00%	176
Latīņamerika un Karību jūras reģions	64.30%	21.40%	14.30%	28
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	23.80%	66.70%	9.50%	21
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	78.00%	18.50%	3.50%	173
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	58.50%	29.20%	12.30%	106
Kopā:	62.20%	27.60%	10.20%	550

Populācijas skrīningam augstākais atbalsts bija 93,3% (n=42) Austrumāzijā, 78% (n=135) Krievijā, Ukrainā, Baltkrievijā un 64,3% (n=18) Latīņamerikā un Karību jūras reģionā. Atbildes pa reģioniem statistiski ticami atšķīrās $p < 0,05$. Atbalsts skrīningam Eiropā salīdzinot ar Austrumāziju, atšķirība procentos bija 48,4%, $p < 0,0001$. Pārliciecināms lielāks atbalsts Austrumāzijā. Atbalsts skrīningam Eiropā salīdzinot ar Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija procentos bija 13,6%, $p = 0,03$. Statistiski ticami lielāks Āzijā.

Atbalsts skrīningam Eiropā salīdzinot ar Latīņameriku un Karību jūras reģionu procentos bija 19,4%, $p=0,06$. Ticama atšķirība netika atrasta.

Atbalsts skrīningam Eiropā salīdzinot ar Krieviju, Ukrainu, Baltkrieviju procentos bija 33,1%, $p < 0,0001$. Pārlicinoši lielāks ārpus Eiropas.

25. tabula. Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis			
	Jā	Jā, bet ne manā valstī	Nē	Kopā
Epidemiologi	66.7%	14.8%	18.5%	54
Gastroenterologi	55.9%	33%	11%	372
Onkologi	79.7%	17.7%	2.5%	79
Citi	77.8%	15.6%	6.7%	45
Kopā:	62.2%	27.6%	10.2%	550

Atbalsts populācijas skrīningam starp gastroenterologiem un epidemiologiem atšķīrās par 10,8%, bet statistiska ticamība netika atrasta $p=0,13$.

Atbalsts populācijas skrīningam starp gastroenterologiem un onkologiem atšķīrās par 23,8%, $p=0,0001$. Norādot par statistiski ticami lielāku atbalstu onkologu vidū.

Atbalsts populācijas skrīningam starp gastroenterologiem un citiem speciālistiem atšķīrās par 21,9%, $p=0,005$.

Kopumā tas procentuāli zemākais skrīninga atbalsts bija gastroenterologu vidū (55,9%), kuri savukārt biežāk atbildēja – par skrīninga nepieciešamību, bet ne respondenta valstī (33%).

Respondentu sadalījums gastroenterologu un epidemioloģijas speciālistu vidū, kuri pārlicinoši atbildēja “nē”, statistiski ticami neatšķīrās ($p=0,11$). Atšķirība netika atrasta arī starp epidemiologiem un citiem speciālistiem ($p=0,08$). Atšķirība tika atrasta starp epidemiologiem un onkologiem ($p=0,001$).

Kopumā atbalsts skrīningam bija augstāks gastroenterologu, onkologu un citu specialitāšu vidū, salīdzinot ar epidemiologiem ($p < 0,05$).

26. tabula. Viedoklis par populācijas skrīninga piemērotību agrīna kuņģa vēža atklāšanā – atbildes sadalītas pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

ASIR	Respondenta viedoklis			
	Jā	Jā, bet ne manā valstī	Nē	Kopā
Augsts	75,1%	19,4%	5,5%	309
Vidējs	27,5%	53,4%	19,1%	131
Zems	57,2%	29,5%	14,3%	7
Kopā	60,9%	29,5%	9,6%	447

Viedoklis par populācijas skrīningu KV atklāšanai (atbilde “jā”) augtas un vidējas saslimstības valstīs atšķīrās (procentuāli 47,6%, $p < 0,0001$). Lielāks atbalsts bija valstīs ar augstāku saslimstību. Salīdzinot augstu un zemu risku reģionus, procentuālā atšķirība bija 17,9%, $p=0,28$.

Viedoklis par populācijas skrīningu KV atklāšanai (atbilde “jā, bet ne manā valstī”) augtas un vidējas saslimstības valstīs atšķirās procentuāli 34%, $p < 0,001$. Valstīs ar vidēju risku respondenti norādīja, ka populācijas skrīnings pamatots, bet citās valstīs. Salīdzinot augstu un zemu risku reģionus, procentuālā atšķirība bija 10,1%, $p = 0,5$.

Izvērtējot pēc HDI nozīmīgas atšķirības attiecībā uz populācijas skrīningu netika novērotas ($p > 0,05$).

Jautājumā, kurā tika lūgts sarindot nozīmīgākās preventīvās metodes īpašības, kā nozīmīgākā tika norādīta klīniskā efektivitāte; tai sekoja drošība un blaknes; izmaksu efektivitāte un pieejamība un realizācijas tehniskās prasības.

1.4. Viedoklis par vēlamu skrīninga materiālu un metodi

Respondenti norādīja, ka KV skrīninga testa nozīmīgākā īpašība ir precizitāte. Vēlamais metodes specifiskums minēts ~83,6%, jutība ~82,5%. Dalība skrīningā būtu vēlama ~64,1% populācijas. Vienādas metodes precizitātes apstākļos populācijas skrīningam materiālu un metožu vidū atbalsts sadalījās līdzvērtīgi ($p > 0,05$). Respondenti izvēlējās asins analīzes – 22,6%, elptestus – 21,8%, fēču izmeklējumus – 19,8%, urīna analīzes 18,1% un endoskopiju 17,7%. Zemākais atbalsts urīna (15,4%) un fēču (17%) izmeklēšanai bija vērojams Austrumāzijā, kur augstāko atbalstu ieguva endoskopija (23,2%). Savukārt zemākais atbalsts endoskopijai bija Ziemeļamerikā, Austrālijā, Jaunzēlandē (10,8%) un Eiropā (14,7%), kur pirmajā vietā ierindojās asins, testi (ar 24,7% un 22,9% attiecīgi). Atbildes atspoguļotas 27. tabulā.

27. tabula. Viedoklis par kuņģa vēža populācijas skrīningā ir vispiemērotāko materiālu vai metodi vienādas metodes precizitātes apstākļos

Ģeogrāfiskais reģions	Izmeklēšanas materiāls vai metode				
	Asins	Fēces	Urīns	Elptesti	Endoskopija
Āfrika	30%	26,7%	20%	16,7%	6,6%
Austrumāzija	22,6%	17%	15,4%	21,8%	23,2%
Eiropa	22,9%	20,1%	20,3%	22%	14,7%
Latīņamerika un Karību jūras reģions	23,4%	21,1%	16,4%	21,4%	17,7%
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	24,7%	18,7%	22,7%	23,1%	10,8%
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	22,5%	19,1%	16,6%	21,8%	20%
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	21,2%	20,9%	16,9%	21,1%	19,9%
Kopā:	22,6%	19,8%	18,1%	21,8%	17,7%

Analizējot atbildes un, sadalot respondentu specialitātēs, nevienam no materiāliem vai metodēm, netika novērots pārliecinošs atbalsts kādā no tām ($p>0,05$). Netika novērotas arī statistiski nozīmīgas atšķirības, iedalot pēc ASIR un HDI ($p>0,05$).

1.4.1. Augšējā endoskopija

Augšējo endoskopiju populācijas skrīningā kā precīzu novērtēja 88,2% ($n=730$), pieņemamu pacientam 35,6% ($n=295$), izmaksu efektīvu 45,3% ($n=375$), izmantojamu publiskās programmās 47,1% ($n=390$). Viedokļi par metodes precizitāti dažādos ģeogrāfiskos reģionos būtiski neatšķirās $p>0,05$. Attiecībā uz metodes pieņemamību pacientam atbildes nozīmīgi variēja, statistiski ticami atšķirās Austrumāzijai (valstīs, kurās tiek realizēts skrīnings, izmantojot šo metodi) no citiem reģioniem $p<0,05$. Līdzīgi Austrumāzijā tā norādīta par izmaksu efektīvu un izmantojamu publiskās programmās (abiem rādītājiem $p<0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 28. tabulā.

28. tabula. Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Āfrika	100%	0%	0%	100%	50%	50%	100%	0%
Austrumāzija	98,4%	1,6%	80,3%	19,7%	80,3%	19,7%	77,0%	23,0%
Eiropa	81,4%	18,6%	30,6%	69,4%	32,2%	67,8%	33,7%	66,.
Latīņamerika un Karību jūras reģions	92,9%	7,1%	46,4%	53,6%	42,9%	57,1%	33,9%	66,1%
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	80,0%	20,0%	4,7%	54,3%	8,6%	91,4%	8,6%	91,4%
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	90,6%	9,4%	25,6%	74,4%	54,9%	45,1%	57,9%	42,1%
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	91,3%	8,7%	38,0%	62,0%	46,0%	54,0%	52,0%	4,0%
Kopā	88,2%	11,8%	35,6%	64,4%	45,3%	54,7%	47,1%	52,9%

Analizējot datus atbilstoši, ASIR metodi par precīzu biežāk atzina austas saslimstības reģionos ($p=0,01$). Attiecībā uz pieņemamību pacientam atšķirības nenovēroja ($p=0,82$), izmaksu efektivitāte un izmantojamība publiskās programmās apstipriņošas atbildes biežāk sniedza augstas saslimstības reģionos ($p<0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 29. tabulā.

29. tabula. Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

ASIR	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Augsts	90.0%	10.0%	36.3%	63.8%	51.9%	48.1%	52.3%	47.7%
Vidējs	83.1%	16.9%	35.4%	64.6%	25.9%	74.1%	30.2%	69.8%
Zems	72.7%	27.3%	27.3%	72.7%	18.2%	81.8%	18.2%	81.8%
Kopā	87.8%	12.2%	35.9%	64.1%	44.1%	55.9%	45.6%	54.4%

Netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības, iedalot HDI ($p > 0,05$).

Izvērtējot atbildes pa specialitātēm metodes precizitātes, izmaksu efektivitātes un pielietojamības publiskās programmās tās nozīmīgi neatšķirās ($p > 0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 30. tabulā.

30. tabula. Augšējās endoskopijas vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Epidemiologi	86,3%	13,7%	34,2%	65,8%	41,1%	58,9%	47,9%	52,1%
Gastroenterologi	89,0%	11,0%	40,1%	59,9%	43,8%	56,2%	45,0%	55,0%
Onkologi	89,7%	10,3%	25,0%	75,0%	53,4%	46,6%	58,6%	41,4%
Citi	80,9%	19,1%	17,6%	82,4%	48,5%	51,5%	44,1%	55,9%
Kopā	88,2%	11,8%	35,6%	64,4%	45,3%	54,7%	47,1%	52,9%

1.4.2. Rentgenogrāfija ar bārija kontrastvielu

Rentgenogrāfiju, kā precīzu metodi, novērtēja 15,3% ($n=127$), pieņemamu pacientam 55,3% ($n=458$), izmaksu efektīvu 39,7% ($n=329$), izmantojamu publiskās programmās 40,4% ($n=335$). Vērtējumu statistiski ticamas atšķirības pēc ģeogrāfiskā reģiona netika atrastas ($p < 0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 31. tabulā.

31. tabula. Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Āfrika	0%	100%	100%	0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Austrumāzija	19,7%	80,3%	67,2%	32,8%	39,3%	60,7%	29,5%	70,5%
Eiropa	8,5%	91,5%	38,8%	61,2%	18,2%	81,8%	18,2%	81,8%
Latīņamerika un Karību jūras reģions	25,0%	75,0%	46,4%	53,6%	37,5%	62,5%	30,4%	69,6%
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	5,7%	94,3%	42,9%	57,1%	11,4%	88,6%	5,7%	94,3%
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	20,3%	79,7%	67,3%	32,7%	63,9%	36,1%	49,2%	50,8%
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	15,3%	84,7%	63,3%	36,7%	41,3%	58,7%	34,7%	65,3%
Kopā	15,3%	84,7%	55,3%	44,7%	39,7%	60,3%	32,4%	67,6%

Analizējot datus atbilstoši ASIR, metodes visos saslimstības reģionos tika vērtēta, kā neprecīza, izmaksu neefektīva, neizmantojama publiskās programmās ($p < 0,05$). Viedokļi arī sakrita, atzīstot metodei par pieņemamu pacientam ($p = 0,001$). Vērtējumu atšķirības pēc ASIR netika atrastas ($p < 0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 32. tabulā.

32. tabula. Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

ASIR	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Augsts	17,7%	82,3%	59,8%	40,2%	49,2%	50,8%	37,1%	62,9%
Vidējs	9,0%	91,0%	37,0%	63,0%	15,9%	84,1%	18,0%	82,0%
Zems	27,3%	72,7%	27,3%	72,7%	9,1%	90,9%	18,2%	81,8%
Kopā	15,4%	84,6%	52,9%	47,1%	39,3%	60,7%	31,5%	68,5%

Izvērtējot atbildes pa specialitātēm, metodes precizitātes zemākais novērtējums bija gastroenterologu vidū, pieņemamība pacientam būtiski neatšķīrās, izmaksu efektivitāti augstāk vērtēja onkologi un internisti, ģimenes ārsti un pielietojamības publiskās

programmās augstāk vērtēja onkologi. Tomēr minētās atšķirības nebija statistiski ticamas ($p > 0,05$).

Respondentu viedokļi pa specialitātēm (starp apstipriņošām un noliedzošām atbildēm katram apgalvojumam – precizitāte, pieņemamība, izmaksu efektivitāte, izmantojamība publiskās programmās) atklāja, ka statistiski ticami viedokļi sakrīt par metodes precizitāti $p < 0,001$ (atzīstot par neprecīzu), izmaksu efektivitāti $p < 0,001$ (atzīstot par izmaksu neefektīvu), pieejamību $p = 0,001$ (atzīstot par nepieejamu) un izmantojamu publiskās programmās $p < 0,001$ (atzīstot par neizmantojamu), bet viedokļi statistiski ticami neatšķīrās attiecībā par pieņemamību pacientam ($p = 0,32$). Dati plašāk atspoguļoti 33. tabulā.

33. tabula. Rentgenogrāfijas ar bārija kontrastvielu vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Epidemiologi	23,3%	76,7%	54,8%	45,2%	37,0%	63,0%	28,8%	71,2%
Gastroenterologi	11,0%	89,0%	54,8%	45,2%	33,8%	66,2%	27,5%	72,5%
Onkologi	28,4%	71,6%	62,1%	37,9%	61,2%	38,8%	55,2%	44,8%
Citi	20,6%	79,4%	48,5%	51,5%	55,9%	44,1%	38,2%	61,8%
Kopā	15,3%	84,7%	55,3%	44,7%	39,7%	60,3%	32,4%	67,6%

Iedalot pēc HDI, zemāk efektivitāti un pielietojamību publiskās programmās novērtēja valstis ar vidēju un augstu HDI, salīdzinot ar ļoti augstu ($p < 0,05$).

1.4.3. Pepsinogēni asins analīzēs

Pepsinogēnus asins analīzēs kā KV skrīninga metodi akceptēja 26,2% ($n=217$), tikai noteiktos apstākļos 23,4% ($n=194$) un noraidīja 50,4% ($n=417$) respondentu. To pielietojuma KV skrīningā pārliecinošs atbalsts (atbilde – jā) tika salīdzināts Eiropā ar citiem reģioniem. Rezultāti bija attiecīgi: salīdzinājumā ar Austrumāziju atbalstīja lielāks respondentu skaits (procentuāli atšķirība 12,7%, $p=0,04$), Rietumu, Centrālo un Dienvidāziju (procentuāli atšķirība 7,5%, $p=0,09$), Latīņameriku un Karību jūras reģionu (procentuāli atšķirība 4,6%, $p=0,49$), Ziemeļameriku, Austrāliju, Jaunzēlandi (procentuāli atšķirība 10,4%, $p=0,19$) un Krieviju, Ukrainu, Baltkrieviju (procentuāli atšķirība 3,3%, $p=0,41$). Kopumā pepsinogēnu izmantošanai skrīningā atbalsts pa reģioniem būtiski neatšķīrās $p > 0,05$. Dati plašāk atspoguļoti 34. tabulā.

34. tabula. Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Noteiktos apstākļos	Kopā
Āfrika	50,0%	50,0%	0,0%	2
Austrumāzija	14,8%	67,2%	18,0%	61
Eiropa	27,5%	51,9%	20,5%	258
Latīņamerika un Karību jūras reģions	32,1%	51,8%	16,1%	56
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	17,1%	57,1%	25,7%	35
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	30,8%	41,0%	28,2%	266
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	20,0%	55,3%	24,7%	150
Kopā	26,2%	50,4%	23,4%	828

Analizējot datus pa specialitātēm, viedoklis par to precizitāti, pieņemamību pacientam, izmaksu efektivitāti un izmantojamību publiskās programmās nozīmīgi neatšķīrās ($p>0,05$). Respondentu viedokļi pa specialitātēm (starp apstipriņošām un noliedzošām atbildēm katram apgalvojumam – precizitāte, pieņemamība, izmaksu efektivitāte, izmantojamība publiskās programmās) atklāja, ka statistiski ticami viedokļi sakrīt par metodes pieņemamību pacientam $p=0,008$ un precizitāti $p=0,045$; bet viedokļi nesakrīt attiecībā par izmaksu efektivitāti $p=0,6$, pieejamību $p=0,58$, un iespēju izmantot publiskās programmās $p=0,139$. Dati plašāk atspoguļoti 35. tabulā.

35. tabula. Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Epidemiologi	30,1%	69,9%	83,6%	16,4%	52,1%	47,9%	50,7%	49,3%
Gastroenterologi	39,6%	60,4%	90,5%	9,5%	45,7%	54,3%	59,2%	40,8%
Onkologi	28,4%	71,6%	83,6%	16,4%	50,9%	49,1%	64,7%	35,3%
Citi	44,1%	55,9%	97,1%	2,9%	48,5%	51,5%	67,6%	32,4%
Kopā	37,6%	62,4%	89,5%	10,5%	47,2%	52,8%	59,9%	40,1%

Analizējot datus pēc ASIR, speciālistu viedoklis par to precizitāti, pieņemamību pacientam, izmaksu efektivitāti un izmantojamību publiskās programmās nozīmīgi neatšķīrās ($p>0,05$). Respondentu viedokļi pēc ASIR (starp apstipriņošām un noliedzošām atbildēm katram apgalvojumam – precizitāte, pieņemamība, izmaksu efektivitāte, izmantojamība publiskās programmās) atklāja, ka statistiski ticami viedokļi sakrīt par metodes precizitāti $p=0,03$, bet pārējie neatšķīrās (pieņemamība pacientam $p=0,16$, izmaksu

efektivitāte $p=0,86$, pieejamību $p=0,56$, un iespēju izmantot publiskās programmās $p=0,86$).
 Dati plašāk atspoguļoti 36. tabulā.

36. tabula. Pepsinogēnu noteikšana asins analīzēs – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

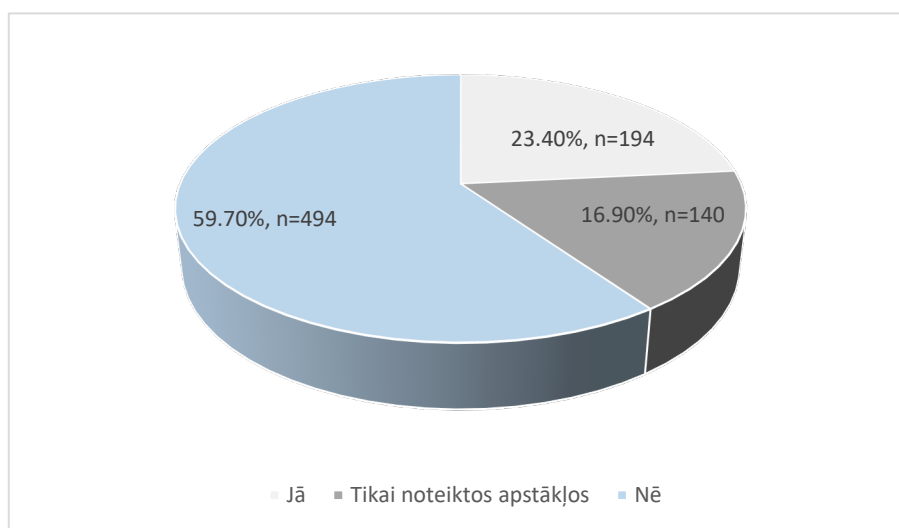
ASIR	Respondenta viedoklis							
	Precīza		Pieņemama pacientam, komfortabla		Izmaksu efektīva		Izmantojama publiskās programmās	
	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē	Jā	Nē
Augsts	39,4%	60,6%	90,8%	9,2%	46,3%	53,8%	58,3%	41,7%
Vidējs	28,6%	71,4%	86,2%	13,8%	46,0%	54,0%	60,3%	39,7%
Zems	36,4%	63,6%	81,8%	18,2%	54,5%	45,5%	54,5%	45,5%
Kopā	36,3%	63,7%	89,4%	10,6%	46,3%	53,7%	58,8%	41,2%

Iedalot pēc HDI, zemāk izmaksu efektivitāti un pielietojamību publiskās programmās novērtēja valstis ar vidēju un augstu HDI, salīdzinot ar ļoti augstu ($p<0,05$). Citās atbildēs pēc HDI nozīmīgas atbilžu atšķirības netika novērotas.

Iemesli, kādēļ pepsinogēnu asins analīze, netika akceptēta kā KV skrīninga metode tika ierindoti: pierādījumu trūkums 41,4% ($n=194$), metodes precizitātes trūkums 34,5% ($n=162$), pielietojamība 10% ($n=47$), izmaksas 8,7% ($n=41$), nav pieņemami pacientam 2,8% ($n=13$).

1.4.4. Gaistošie organiskie savienojumi – izelpas tests

VOCs noteikšanu kā KV skrīninga metodi akceptēja 23,4% ($n=194$), tikai noteiktos apstākļos 16,9% ($n=140$) un noraidīja 59,7% ($n=494$) respondentu. Sadalījums parādīts 34. attēlā.



34. attēls. Respondentu sadalījums pēc piekrišanas apgalvojumam – VOCs noteikšana ir izmantojama kā kuņģa vēža skrīninga metode

Atbildēs pēc ģeogrāfiskajiem reģioniem statistiski nozīmīga atšķirība netika atrasta ($p>0,05$). Salīdzinot Eiropu ar Austrumāziju atšķirība procentuāli 3,2%, $p=0,59$. Salīdzinot Eiropu ar Rietumu, Centrālo un Dienvidāziju atšķirība procentuāli 0,9%, $p=0,83$. Salīdzinot Eiropu ar Latīņameriku un Karību jūras reģionu atšķirība procentuāli 9,2%, $p=0,15$. Salīdzinot Eiropu ar Krieviju, Ukrainu, Baltkrieviju atšķirība procentuāli 1,2%, $p=0,75$. Dati plašāk atspoguļoti 37. tabulā.

37. tabula. Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Noteiktos apstākļos	Kopā
Austrumāzija	19,70%	73,80%	6,60%	61
Eiropa	22,90%	63,60%	13,60%	258
Latīņamerika un Karību jūras reģions	32,10%	57,10%	10,70%	56
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	22,90%	68,60%	8,60%	35
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	24,10%	50,00%	25,90%	266
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	22,00%	63,30%	14,70%	150
Kopā	23,40%	59,70%	16,90%	828

Atbildēs, sadalot respondentus pa specialitātēm, gastroenterologu un epidemiologu atbalsts šai pieejai būtiski neatšķirās (procentuāli 2,3%, $p=0,66$). Salīdzinot gastroenterologus ar onkologiem, procentuāli atšķirība bija 5,2%, bet tā nebija statistiski ticama $p=0,23$. Tā neatšķirās arī, salīdzinot gastroenterologus ar citiem speciālistiem (procentuāli 2,3%, $p=0,68$). Kopumā statistiski nozīmīga atšķirība pa specialitātēm netika atrasta ($p>0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 38. tabulā.

38. tabula. Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Noteiktos apstākļos	Kopā
Epidemiologi	21,90%	63,00%	15,1%	73
Gastroenterologi	24,20%	60,90%	14,90%	571
Onkologi	19,00%	56,00%	25,00%	116
Citi	26,50%	51,50%	22,10%	68
Kopā	23,40%	59,70%	16,9%	828

Analizējot datus pēc ASIR, lielāks atbalsts procentuāli bija valstīs ar zemu saslimstību, salīdzinot ar zemu (procentuālā atšķirība 21,5%), bet tā nebija statistiski ticama $p=0,1$. Vidējas un zemas saslimstības reģionos atbalsts metodei arī neatšķirās (procentuāli 0,3%, $p=0,93$). Dati plašāk atspoguļoti 39. tabulā.

39. tabula. Gaistošie organiskie savienojumi – vērtējums kuņģa vēža skrīningā pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

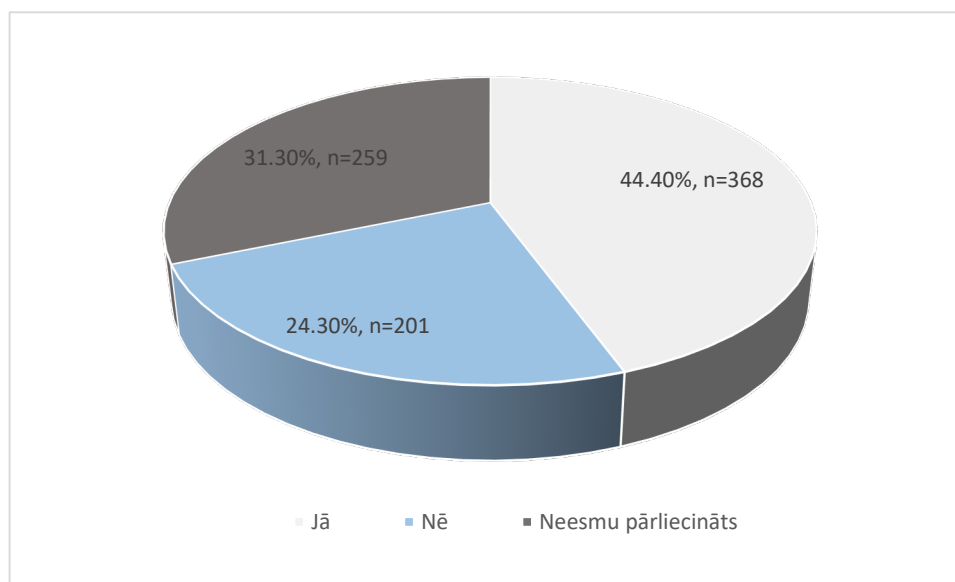
ASIR	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Noteiktos apstākļos	Kopā
Augsts	24,00%	56,00%	20,00%	480
Vidējs	24,30%	65,60%	10,10%	189
Zems	45,50%	36,40%	18,20%	11
Kopā	24,40%	58,40%	17,2%	680

Izvērtējot pēc HDI gaistošie organiskie savienojumi nozīmīgi biežāk tika uzskatīti, kā neprecīza metode ļoti augsti attīstītās valstīs (67%, n=469), salīdzinot ar augstu un vidēji attīstītām (49,2%, n=63) $p<0,05$.

Gaistošos organiskos savienojumu noteikšanu KV skrīningā kā precīzu vērtēja 35,7% (n=296), pieņemamu pacientam 88% (n=729), izmaksu efektīvu 45,1% (n=374), iespēju izmantot publiskās programmās 52,2% (n=432). Kā galvenie metodes trūkumi tika minēta – nepietiekami klīniskie dati 60,7% (n=280), zema precizitāte 27,8% (n=128), izmaksas 11,5% (n=53).

1.5. Viedoklis par *H.pylori* skrīningu un eradikāciju

H.pylori skrīningu un eradikāciju, kā labu stratēģiju KV mirstības samazināšanā, apstiprināja 44,3% (n=368); 31,3% (n=259) par atbildi nebija pārliecināti un 24,3% (n=201) to noraidīja. Dati vizuāli parādīti 35. attēlā.



35. attēls. Respondentu sadalījums, pēc atbildes uz apgalvojumu – *H.pylori* skrīnings un eradikācija ir laba stratēģija kuņģa vēža mirstības samazināšanā

Salīdzinot Austrumāziju ar Eiropu, procentuālā atšķirība bija 23,6%, tā bija statistiski ticama $p=0,0009$. Salīdzinot Rietumu, Centrālo un Dienvidāziju ar Eiropu procentuālā atšķirība bija 11,7%, tā bija statistiski ticama $p=0,02$.

Respondentu skaits, kas atbalstīja šo pieeju Latīņamerikas un Karību jūras reģionā (procentuāli 1%, $p=0,89$), kā arī Ziemeļamerikā, Austrālijā, Jaunzēlandē (procentuāli 11,7%, $p=0,18$), Krievijā, Ukrainā, Baltkrievijā (procentuāli 2,9%, $p=0,50$) neatšķirās salīdzinot ar Eiropu. Dati plašāk atspoguļoti 40. tabulā.

Galvenie šīs pieejas atbalstītāji bija gastroenterologi 46.8% ($n=267$) un epidemiologi 42.5% ($n=31$). Procentuālā atšķirība starp grupām bija 4,3%, tā nebija statistiski ticama ($p=0,49$). Gastroenterologus, salīdzinot ar onkologiem, procentuālā atšķirība bija 6,3%, tā nebija statistiski ticama ($p=0,21$). Epidemiologu un onkologu atbalsts šai stratēģijai arī bija līdzīgs. Procentuālā atšķirība starp grupām bija 4,3%, tā nebija statistiski ticama ($p=0,49$).

Atšķirība tika atrasta, salīdzinot gastroenterologus ar citām specialitātēm, to vidū atbalsts, bija par 13% augstāks ($p=0,04$). Starp epidemiologiem un citām grupām atbalstā eradikācijai atšķirība procentuāli bija 8,7%, tā nebija statistiski ticama ($p=0,29$). Dati plašāk atspoguļoti 41. tabulā.

40. tabula. Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (*H. pylori* eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pa ģeogrāfiskiem reģioniem

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Neesmu pārliecināts	Kopā
Āfrika	0%	50,0%	50,0%	2
Austrumāzija	63,9%	18,0%	18,0%	61
Eiropa	40,3%	30,6%	29,1%	258
Latīņamerika un Karību jūras reģions	39,3%	35,7%	25,0%	56
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	28,6%	54,3%	17,1%	35
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	43,2%	15,0%	41,7%	266
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	52,0%	20,7%	27,3%	150
Kopā	44,4%	24,3%	31,3%	828

41. tabula. Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (*H. pylori* eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pa specialitātēm

Specialitāte	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Neesmu pārliecināts	Kopā
Epidemiologi	42,5%	23,3%	34,2%	73
Gastroenterologi	46,8%	25,2%	28%	571
Onkologi	40,5%	16,4%	43,1%	116
Citi	33,8%	30,9%	35,3%	68
Kopā	44,4%	24,3%	31,3%	828

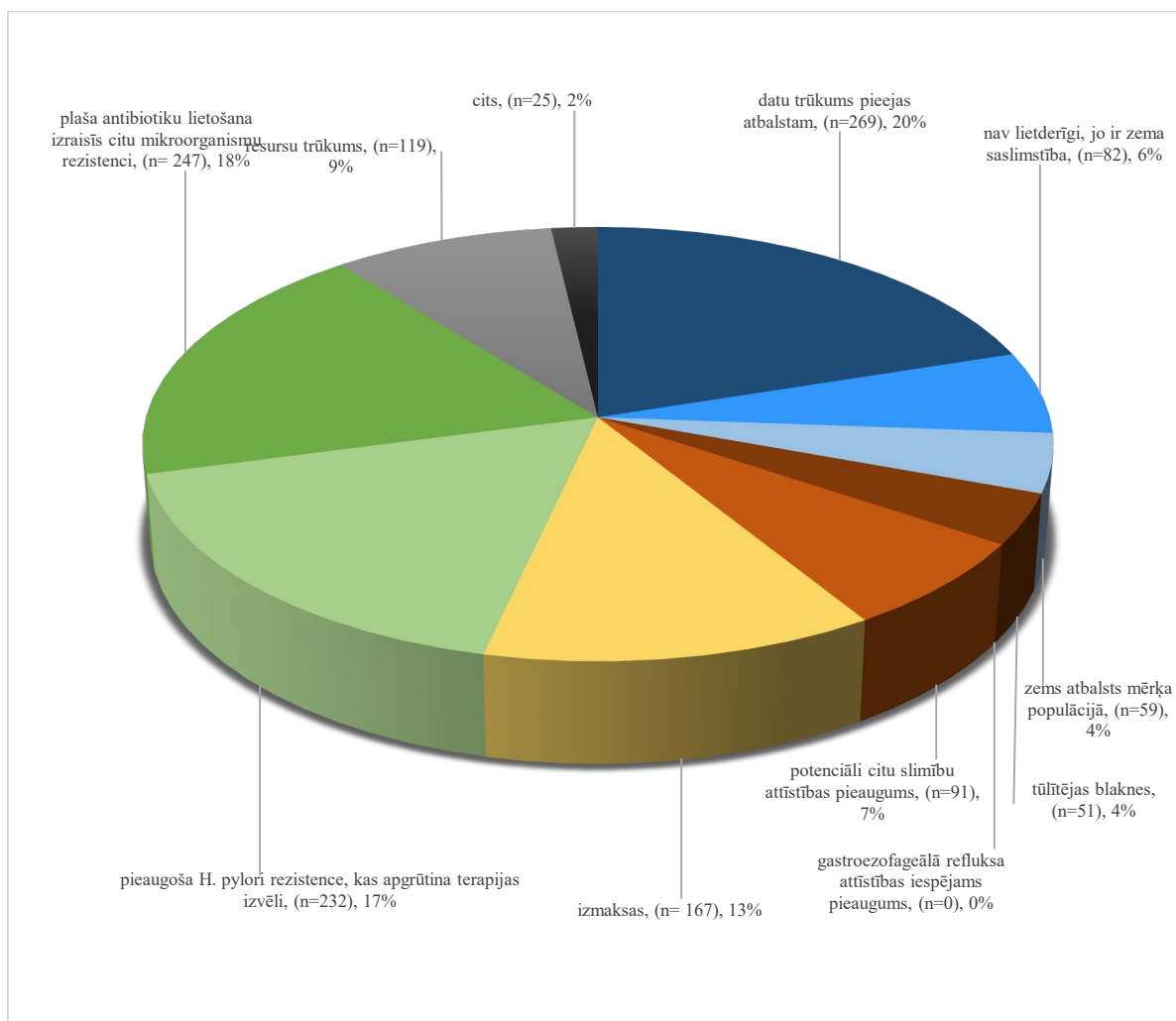
Pēc ASIR stratēģiju lielāks atbalsts bija valstīs ar ļoti augstu 44,3% ($n=213$), salīdzinoši valstīs ar vidēju 38,5% ($n=73$) un zemu 27,3% ($n=3$), tomēr statistiski ticama atšķirība netika atrasta ($p>0,05$). Dati plašāk atspoguļoti 42. tabulā.

42. tabula. Viedoklis par skrīningu un eradikāciju (*H. pylori* eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā) kā labu stratēģiju kuņģa vēža radītās mirstības samazināšanā – atbildes sadalītas pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR)

ASIR	Respondenta viedoklis			
	Jā	Nē	Neesmu pārliecināts	Kopā
Augsts	44,3%	21,5%	34,2%	480
Vidējs	38,5%	35%	26,5%	189
Zems	27,3%	45,4%	27,3%	11
Kopā	42,5%	25,6%	31,9%	680

Respondentu viedoklis par *H. pylori* eradikāciju vispārējā populācijā augstas un vidējas saslimstības reģionos, kā stratēģiju KV mirstības mazināšanai statistiski ticami neatšķirās ($p=0,17$). Salīdzinot augstas un zemas saslimstības reģionus, procentuāli atšķirība bija 17%, tomēr tā nebija statistiski ticama ($p=0,26$). Respondentu atbildes neatšķirās, sadalot pēc HDI ($p> 0,05$).

Populācijā *H. pylori* noteikšanas un eradikācijas šķēršļi tika ierindoti: datu trūkums pieejas atbalstam (20%, $n=269$), plaša antibiotiku lietošana izraisīs citu mikroorganismu rezistenci (18%, $n=247$), pieaugoša *H.pylori* rezistence, kas apgrūtina terapijas izvēli (17%, $n=232$), izmaksas (13%, $n= 167$), resursu trūkums (9%, $n=119$), potenciāli citu slimību attīstības pieaugums (7%, $n=91$), nav lietderīgi, jo ir zema saslimstība (6%, $n=82$), zems atbalsts mērķa populācijā (4%, $n=59$), tūlītējas blaknes (4%, $n=51$), cits (2%, $n=25$), gastroezofageālā refluksa slimības attīstības iespējams pieaugums (0%, $n=0$) (grafiski sadalījums parādīts 36. attēlā).



36. attēls. Populācijas *H. pylori* noteikšanas un eradikācijas šķēršļi

Nozares speciālistiem tika jautāts – vai viņi klīniskā praksē nozīmē *H. pylori* eradikācijas terapiju? Pārliecinoši lielāka daļa gastroenterologu atbildēja apstiprinoši (96%, n=584), salīdzinot aptuveni ar pusi (52,4%, n=56) no onkologiem un nedaudz mazāk nekā pusi (44,7%, n=31) citu speciālistu. Atšķirība bija statistiski nozīmīga (starp gastroenterologiem un onkologiem procentuāli 43,6%, $p < 0,0001$). Statistiski ticama asociācija tika atrasta starp respondentiem, kuri nozīmēja *H. pylori* eradikācijas terapiju un piekrita apgalvojumam, ka eradikācija ir laba stratēģija KV radītās mirstības mazināšanai ($p < 0,05$). Eradikāciju nozīmējošo speciālistu skaitā nebija vērojamas atšķirības reģionos pēc ASIR ($p > 0,05$). Attiecībā uz ģeogrāfiskajiem reģioniem, statistiski nozīmīgi biežāk ($p < 0,05$) eradikāciju nozīmēja Austrumāzijā (93,8%, n=59), Rietumu, Centrālā un Dienvidāzijā (84,1%, n=134), Eiropā (82,2%, n=232) un Latīņamerika un Karību jūras reģionā (83,9%, n=46).

1.6. Viedoklis par vakcināciju pret *H. pylori*

Puse no respondentiem teorētiski atbalstīja *H. pylori* vakcināciju, atzīmējot, ka pirms tās uzsākšanas ir nepieciešami papildus klīniskie dati (55,9%, n=279), neliela daļa bija gatavi vakcināciju uzsākt nekavējoties (4,6%, n=23); daļai nebija skaidra viedokļa (27,6%, n=137) un daļa to neatbalstīja (11,9%, n=59). Atbildes par vakcināciju pret *H. pylori*, sadalot pa ģeogrāfiskiem reģioniem – lielāks atbalsts tika novērots Latīņamerikas un Karību jūras reģionā, kā arī Krievijā, Ukrainā, Baltkrievijā, salīdzinot ar Eiropu.

Attiecībā uz *H. pylori* vakcināciju, salīdzinot Austrumāziju (vai Rietumu, Centrālo, Dienvidāziju) ar Eiropu procentuālā starpība bija 12%, atšķirība nebija statistiski ticama $p>0,05$. Salīdzinot Latīņameriku un Karību jūras reģionu ar Eiropu, procentuālā starpība bija 29,8% un statistiski ticama $p=0,002$. Salīdzinot Ziemeļameriku, Austrāliju, Jaunzēlandi ar Eiropu procentuālā starpība bija 9,2% atšķirība nebija statistiski ticama $p>0,05$. Salīdzinot Krieviju, Ukrainu, Baltkrieviju ar Eiropu procentuālā starpība bija 13,5% un statistiski ticama $p=0,02$. Dati apkopoti 43. tabulā.

43. tabula. Viedokļu sadalījums pa reģioniem attiecībā par vakcināciju pret *H. pylori*

Ģeogrāfiskais reģions	Respondenta viedoklis				Kopā
	Jā, bet nepieciešams vairāk datu	Jā, jāuzsāk nekavējoties	Nē	Neesmu pārliecināts	
Āfrika	50%	0%	0%	50%	2
Austrumāzija	59,10%	13,60%	13,60%	13,60%	22
Eiropa	46,80%	6,50%	14,90%	31,80%	154
Latīņamerika un Karību jūras reģions	70,60%	11,80%	8,80%	8,80%	34
Ziemeļamerika, Austrālija, Jaunzēlande	56,00%	0%	8,00%	36,00%	25
Krievija, Ukraina, Baltkrievija	60,30%	1,30%	10,60%	27,80%	151
Rietumu, Centrālā un Dienvidāzija	58,30%	2,80%	11,10%	27,80%	72
Kopā	55,90%	4,60%	12,00%	27,6 %	460

Attiecībā uz *H. pylori* vakcināciju, ideju atbalstīja biežāk gastroenterologi, salīdzinot ar citām specialitātēm. Starp gastroenterologu un epidemiologu sniegtajām pozitīvajām atbildēm starpība bija 20%, statistiski ticama $p=0,01$. Atšķirība starp epidemiologiem un onkologiem bija 8,8%, $p>0,05$. Dati apkopoti 44. tabulā.

44. tabula. Viedokļu sadalījums pa specialitātēm attiecībā par vakcināciju pret *H.pylori*

	Jā, bet nepieciešams vairāk datu	Jā, jāuzsāk nekavējoties	Nē	Neesmu pārliecināts	Kopā
Epidemiologi	40,50%	4,80%	11,90%	42,90%	42
Gastroenterologi	60,50%	4,90%	12,50%	22,00%	304
Onkologi	49,30%	4,30%	8,70%	37,70%	69
Citi	48,90%	2,20%	13,30%	35,60%	45
Kopā	55,90%	4,60%	12,00%	27,60%	460

Starpība starp valstīm ar augstu saslimstību un vidēju vēlmē veikt *H. pylori* vakcināciju (pēc vakcīnas izstrādes un papildu pētījumu datu iegūšanas) bija 18,1%, $p = 0,001$. Noraidošo un nepārliecināto respondentu atbilžu īpatsvars statistiski ticami neatšķīrās $p > 0,05$. Dati apkopoti 45. tabulā.

45. tabula. Viedokļu sadalījums pēc vecuma standartizētās incidences (ASIR) attiecībā par vakcināciju pret *H. pylori*

ASIR	Jā, bet nepieciešams vairāk datu	Jā, jāuzsāk nekavējoties	Nē	Neesmu pārliecināts	Kopā
Augsts	60,30%	3,70%	11,20%	24,70%	267
Vidējs	42,20%	7,80%	18,10%	31,90%	116
Zems	50,00%	0%	0%	50,00%	8

Starpība starp valstīm ar augstu saslimstību un vidēju vēlmē veikt *H. pylori* vakcināciju (pēc vakcīnas izstrādes un papildu pētījumu datu iegūšanas) bija 18,1%, $p = 0,001$. Noraidošo un nepārliecināto respondentu atbilžu īpatsvars statistiski ticami neatšķīrās $p > 0,05$.

2. Riska faktoru noteikšana kuņģa vēža attīstībai un ar to saistītai *H.pylori* infekcijai, tostarp starptautiska konsorcijs StoP ietvarā

2.1. Smēķēšanas un *H. pylori* infekcijas asociācija

Metode, kas tika izvēlēta, lai veiktu asociāciju izpēti starp smēķēšanu un *H. pylori* infekciju bija Latvijas datu iekļaušana starptautiskā StoP projektā. Statistiskā analīze tika veikta Stop apakšprojekta iniciatora vadībā (Ana Ferro). Pētījumā tika izmantota StoP projekta datu bāzes versija 2.1. Tā ietvēra informāciju, kas raksturoja KV pacientus un atbilstošas kontroles grupas dalībniekus no 31 sadarbības grupām. Kopumā datu bāzē bija informācija par 14 244 KV un 33 932 kontroles dalībniekiem.

Atbilstoši iekļaušanas kritērijiem, pētījumā iekļāva KV un kontroles grupas dalībniekus, kuriem seroloģiski bija izvērtēts *H. pylori* statuss: kopā 14 338 dalībnieki (7169 KV pacienti un 7169 kontroles grupas dalībnieki). Pilns iekļauto valstu, vadošo pētnieku un dalībnieku skaits apkopots 46. tabulā.

46. tabula. Pārskats par pētījumā iekļautajiem dalībniekiem

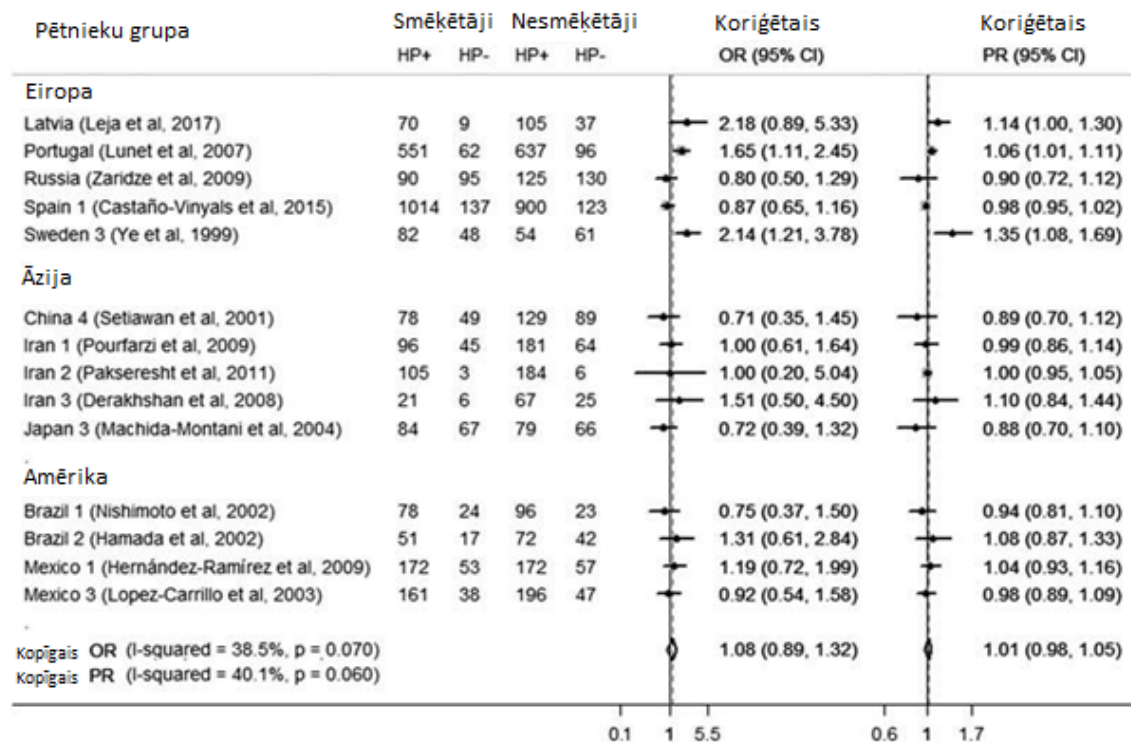
Valsts	Vadošais pētnieks, datu apkopošanas gads	Dalībnieku pāru skaits
Brazīlija	Hamada, 2002 Nishimoto, 2002	403
Ķīna	Setiawan, 2001	345
Irāna	Derakhsha, 2008 Pourfarzi, 2009 Pakseresht, 2011	803
Japāna	Machida-Montani, 2004	296
Latvija	Leja, 2017	221
Meksika	Lopez-Carrillo, 2003 Hernandez-Ramirez, 2009	896
Portugāle	Lunet, 2007	1346
Krievija	Zaridze, 2000	440
Spānija	Castaño-Vinyals, 2015	2174
Zviedrija	Ye, 1999	245

H. pylori statusa izvērtēšanai tika izmantoti dažādi seroloģiskie testi. Pārskats par tiem apkopots 47. tabulā. Seropozitivitāte tika definēta atbilstoši izvēlētajā testa kritērijiem.

47. tabula. *H. pylori* statusa izvērtēšanā izmantotie seroloģiskie testi

Testa nosaukums	Vadošais pētnieks, gads
Enzīmu imūnsorbcijas tests (enzyme-linked immunosorbent assay tests – ELISA)	Ye, 1999; Zaridze, 2000; Setiawan, 2001; Hamada, 2002; Nishimoto, 2002; Lopez-Carrillo, 2003; Machida-Montani, 2004; Lunet, 2007; Derakhshan, 2008; Hernandez-Ramirez, 2009; Pourfarzi, 2009; Leja, 2017
Western Blot (nosakot imūnglobulīnu G titru serumā)	Pakseresht, 2011
Multipli seroloģiski testi	Castaño-Vinyals, 2015

Pētījumā netika atrasta statistiski ticama atšķirība seropozitīvo *H. pylori* gadījumu skaitā, salīdzinot smēķētājus un nesmēķētājus (OR = 1,08, p=0,07; PR = 1,01, p=0,06). Dati parādīti 37. attēlā.



37. attēls. Seropozitivitātes salīdzinājums smēķētājiem un nesmēķētājiem

Izredžu varbūtība – OR, prevalences varbūtība – PR, ticamības intervāls – 95% CI rādītāji. Dati koriģēti pēc vecuma, dzimuma, sociālekonomiskā statusa, adaptēti no avota³²¹

Rezultāti bija līdzīgi arī, sadalot grupās: bijušie smēķētāji un smēķētāji (OR = 1.04, 95% CI: 0.79–1.36; PR = 1.02, 95% CI: 0.97–1.07, p=0.06). Vizuāli izvērtējot funnel grafikus un Egger's testu (OR: P = 0.746; PR: p= 0.896), datus par selekcijas neobjektivitāti neieguva.

Stratificētā analizē (datus sadalot grupās pēc dzimuma, vecuma, ģeogrāfiskā reģiona (Eiropa, Āzija, Amerika) un parauga tipa kontroles grupai (iegūti no hospitalizētiem vai ambulatoriem pacientiem vai dalībniekiem, koriģēti pēc sociālekonomiskā statusa) vienīgā statistiski nozīmīgā asociācija starp smēķēšanu un *H.pylori* seropozitivitāti tika novērota tiem, kas smēķēja > 30 gadus un bija jaunāki par 55 gadiem (PR = 1,08; 95% CI: 1,02–1,15; p=0,036).

Stratificētā analizē starp smēķēšanas intensitāti un *H.pylori* seropozitivitāti (datus sadalot grupās pēc dzimuma, vecuma, ģeogrāfiskā reģiona, iegūti no hospitalizētiem vai ambulatoriem pacientiem vai dalībniekiem, koriģēti pēc sociālekonomiskā statusa) nozīmīgu asociāciju nenovēroja (p>0,05 visiem salīdzinātiem parametriem).

2.2. Dzimuma un *H. pylori* infekcijas asociācijas izvērtēšana

Metode, kas tika izvēlēta, lai veiktu asociāciju izpēti starp smēķēšanu un *H. pylori* infekciju bija Latvijas datu iekļaušana starptautiskā StoP projektā. Statistiskā analīze tika veikta Stop apakšprojekta iniciatora vadībā (Ana Ferro). Pētījumā tika izmantota StoP projekta datu bāzes versija 2.1. Tā ietvēra informāciju, kas raksturoja KV pacientus un atbilstošas kontroles grupas dalībniekus no 31 sadarbības grupām. Kopumā datu bāzē bija informācija par 14 244 KV un 33 932 kontroles dalībniekiem.

Atbilstoši iekļaušanas kritērijiem pētījumā iekļāva KV un kontroles grupas dalībniekus, kuriem seroloģiski bija izvērtēts *H. pylori* statuss: kopā 14 430 dalībnieki (7215 KV pacienti un 7215 kontroles grupas dalībnieki). Pilns iekļauto valstu, vadošo pētnieku un dalībnieku skaits apkopots 48. tabulā.

48. tabula. Pārskats par pētījumā iekļautajiem dalībniekiem

Valsts	Vadošais pētnieks, gads*	Dalībnieku skaits (pāri)	Vīrieši (pāri)	Sievietes (pāri)
Brazīlija	Hamada; 2002. (1) Nishimoto, 2002. (2)	412	279	133
Ķīna	Setiawan, 2001.	333	171	162
Irāna	Derakhsha, 2008. (1) Pourfarzi, 2009. (2) Pakseresht, 2011. (3)	803	558	245
Japāna	Machida-Montani, 2004.	298	211	87
Latvija	Leja, 2017.	228	99	129
Meksika	Lopez-Carrillo, 2003. (1) Hernandez-Ramirez, 2009. (2)	905	504	401
Portugāle	Lunet, 2007.	1385	640	745
Krievija	Zaridze, 2000.	435	203	232
Spānija	Castaño-Vinyals, 2015.	2176	1191	985
Zviedrija	Ye, 1999.	240	170	70

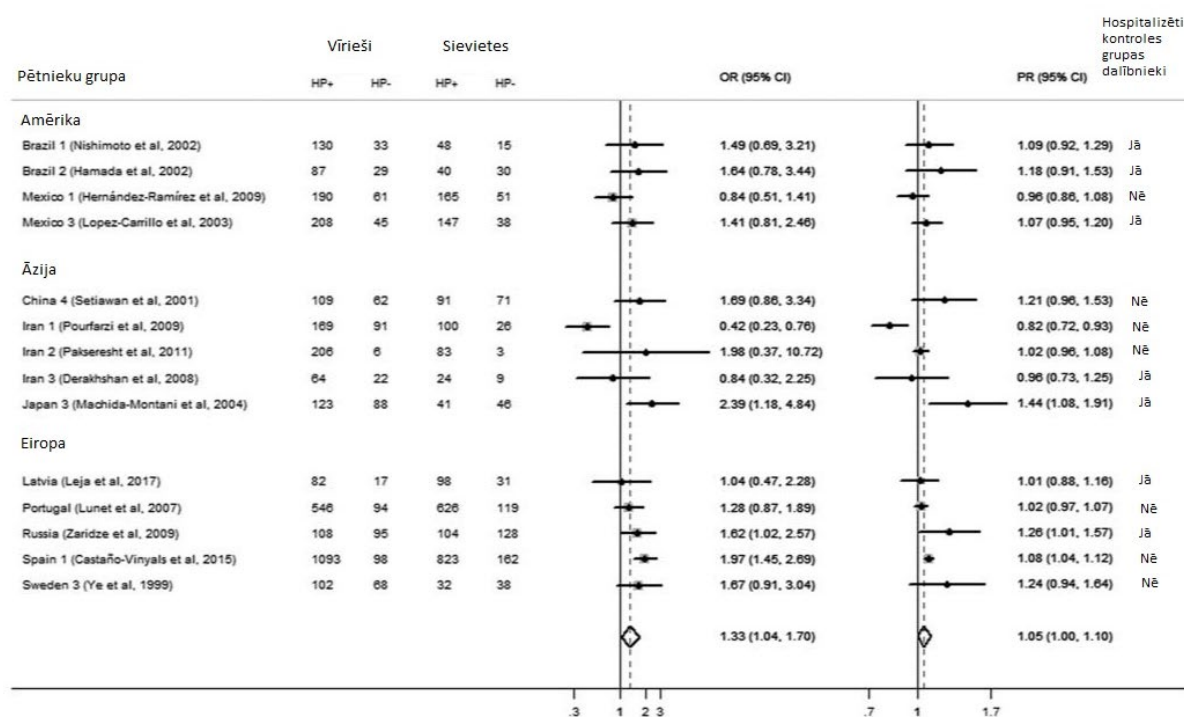
* iekavās pētnieku grupai norādīts skaitlis, kas tālāk parādās pie valsts nosaukuma citās tabulās, attēlos.

H. pylori statusa izvērtēšanai tika izmantoti dažādi seroloģiskie testi. Tie apkopoti 49. tabulā. Seropozitivitāte tika definēta atbilstoši izvēlēta testa kritērijiem.

49. tabula. *H. pylori* statusa izvērtēšanā izmantotie seroloģiskie testi

Testa nosaukums	Vadošais pētnieks, gads
Enzīmu imūnsorbcijas tests (enzyme-linked immunosorbent assay tests – ELISA)	Ye, 1999; Zaridze, 2000; Setiawan, 2001; Hamada, 2002; Nishimoto, 2002; Lopez-Carrillo, 2003; Machida-Montani, 2004; Lunet, 2007; Derakhshan, 2008; Hernandez-Ramirez, 2009; Pourfarzi, 2009; Leja, 2017
Western Blot (nosakot imūnglobulīnu G titru serumā)	Pakseresht, 2011
Multipli seroloģiski testi	Castaño-Vinyals, 2015

Vairumā pētījuma grupu *H. pylori* infekcijas prevalences bija augstāka vīriešiem (izteiktāk vecuma grupā > 65 gadi). Dati parādīti 40. attēlā.



40. attēls. Pētījuma apkopojošās risku varbūtības, prevalences varbūtības, ticamības intervāls 95%, hospitalizēti kontroles grupas dalībnieki *H. pylori* seropozitivitātes risks vīriešiem vs. sievietēm

Izredžu varbūtība – OR, prevalences varbūtība – PR, ticamības intervāls – 95%CI. Dati korigēti pēc vecuma, sociālekonomiskā statusa, smēķēšanas statusa. Adaptēts no avota³²²

Apkopojošā izredžu varbūtība starp dzimumu (attiecināti vīrieši pret sievietēm) un *H. pylori* infekciju OR 1,33 (95% CI 1,04 – 1,70; $I^2 = 56,5\%$ – heterogenitāte starp pētījumiem vidēja) un apkopojošā prevalenču varbūtība PR 1.05 (95% CI 1 – 1,10; $I^2=60,2\%$). Vizuāli izvērtējot funnel grafikus un Egger's testu (OR aprēķinātais $p = 0,47$; PR aprēķinātais $p= 0,67$), datus par selekcijas neobjektivitāti neieguva.

Augstāki apkopojošie OR un PR rādījumi tika novēroti pētījumos ar stacionāriem kontroles grupas dalībniekiem, attiecīgi OR 1,51; 95% CI 1,17 – 1,93 un PR 1,1; 1,02 – 1,19 (stacionārie vs populācija) un vecuma grupā virs 65 gadiem – OR 1,67; 95%CI 1,08 – 2,62 un PR 1,09; 95%CI 1,00 – 1,18 (56-65 vs >65 gadi).

Asociācija bija spēcīgāka stacionēto kontroles dalībnieku vidū, vecākiem par 65 gadiem – OR 2,07; 95%CI 1,05 – 4,09 un PR 1,19; 95%CI 1,02 – 1,38. Populācijas kontroles dalībnieku vidū OR un PR pieauga līdz ar vecumu (jaunākiem par 55 gadiem: OR 1,07, 95% CI 0,69 -1,67 un PR 1,02; 95% CI 0,96 – 1,09; vecākiem par 65 gadiem OR 1,43; 95% CI 0,76 – 2,7; PR 1,04, 95%CI 0,95 – 1,14). Tomēr šo rādījumu atšķirība arī nebija statistiski ticama, izņemot vīriešus 56-65 gadu vecumā, kuriem novēroja 5% augstāku *H. pylori* prevalenci, salīdzinot ar sievietēm apkopojošais OR 1,33, 95% 0,81 – 2,17; PR 1,05; 95%CI 1 – 1,11.

Augstāki OR un PR tika novēroti Eiropas valstu vīriešiem – apkopojošie OR 1,66; 95% CI 1,36 – 2,03 un PR 1,06; 95% CI 1,01 – 1,12. Kad *H. pylori* pozitīvajiem gadījumiem pieskaitīja arī histoloģiski vai seroloģiski apstiprinātu kuņģa gļotādas atrofiju, apkopojošie OR: 1.62 95% CI 1,23 – 2,13 un PR: 1,13; 95% CI 1,03 – 1,25. Rezultāti apkopoti 50. tabulā.

50. tabula. *H. pylori* infekcijas risks vīrieši vs sievietes sadalījums pa grupām, adaptēta no avota³²²

	<i>H. pylori</i> infekcija					<i>H. pylori</i> infekcija vai kuņģa gļotādas atrofija ^c				
	N	OR ^a (95% CI)	I^2 (%)	PR ^a (95% CI)	I^2 (%)	N	OR ^a (95% CI)	I^2 (%)	PR ^a (95% CI)	I^2 (%)
Visi pētījumi	14	1,33(1,04– 1,70)	56,5	1,05(1,00– 1,10)	63,0	6 ^b	1,62(1,23– 2,13)	0	1,13 (1,03– 1,25)	34,4
Dalībnieki										
Stacionārie	7	1,51(1,17– 1,93)	0	1,10 (1,02– 1,19)	23,4	5	1,69(1,25– 2,29)	0	1,15(1,03– 1,28)	47.4
Populācijas	7	1,21(0,80– 1,85)	76,2	1,02(0,96– 1,08)	74,0	1	1,30(0,66– 2,57)	NA	1,10(0,87– 1,38)	NA
Vecuma grupas (gadi)										
≤ 55	14	1,25(0,98– 1,59)	2,0	1,03(0,99– 1,08)	9,7	6	1,49(1,01– 2,19)	6,0	1,11 (0,99– 1,24)	0
> 56 līdz ≤ 65	14	1,51(1,13– 2,02)	0	1,06(1,01– 1,11)	0	6	1,60(0,93– 2,75)	0	1,11(0,98– 1,25)	0
> 65	14	1,67(1,08– 2,62)	56,6	1,09(1,00– 1,18)	59,5	6	2,18(0,65– 7,33)	0	1,31(1,05– 1,64)	58.6

50. tabulas turpinājums

Ģeogrāfiskais reģions										
Eiropa	5	1,66(1,36– 2,03)	0	1,06(1,01– 1,12)	44,3	2	1,35(0,89– 2,06)	6,0	1,09(0,89– 1,36)	65,6
Āzija	5	1,17(0,55– 2,51)	76,6	1,04(0,89– 1,22)	78,6	2	1,70(0,99– 2,92)	17,9	1,22(0,97– 1,54)	41,2
Amerika	4	1,22(0,89– 1,67)	4,5	1,04(0,97– 1,12)	4,2	2	2,28(1,22– 4,26)	0	1,14(0,99– 1,32)	30,3

N – pētījumu skaits; OR – risku varbūtība; PR – prevalences varbūtība; NA – nav attiecināms. a – dati koriģēti pēc vecuma, sociālekonomiskā statusa (augsts, vidējs, zems), smēķēšanas statusa (smēķētāji un nesmēķētāji). b – iekļautās grupas no Brazīlijas (2 grupas), Ķīnas, Japānas, Latvijas, Krievijas. c – histoloģiski vai seroloģiski apstiprināta kuņģa gļotādas atrofija (pepsinogēnu līmenis pepsinogēns I \leq 70 un pepsinogēns I / pepsinogēns II \leq 3).

2.3. Epšteina-Barra vīrusa pozitīvo kuņģa vēža pacientu klīnisko un patoloģisko datu apkopojums

2.3.1. Pacientu raksturojums

Pētījumā tika iekļauti 302 KV pacienti, 61% no tiem vīrieši. Vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija 63,6 gadi (standarta deviācija (SD) 11,5; vērtību diapazons 20 – 88). Tika novērots neliels smēķētāju (bijušie un anketēšanas brīdī aktīvie) pārsvars – 47%, salīdzinot ar 43,4% nesmēķētājiem, bet par 9,6% pacientu ziņu nebija. Aptuveni pusei pacientu KMI bija normas robežās, tikai nelielai daļai – 3,6% tas bija zem normas. Vidējais pacientu novērošanas laiks bija 34,3 mēneši (intervāls no 0,27 – 156,2 mēnešiem). Novērošanas beigās miruši bija 169 pacienti (56%). Pacientu datu salīdzinājums EBV-pozitīvā un negatīvā grupā ir atspoguļots 1. tabulā.

2.3.2. Audzēju raksturojums

EBV pozitīvi bija 26 (8,6%) audzēji. Vīriešiem biežāk novēroja EBV-pozitīvu KV ($p=0,01$). Tikai nedaudz biežāk audzēji tika atklāti lokāli un attāli izplatīti (III un IV stadija -51%). Histoloģiski apstiprināti pozitīvi limfmezgli EBV-pozitīvā grupā bija 51,3% un salīdzinot ar EBV pozitīvo vs EBV negatīvo grupu statistiski ticamu atšķirību neatrada ($p=0,15$). Attiecībā uz audzēja lokalizāciju, nedaudz biežāk novēroja proksimāli lokalizētus audzējus – 47,7%.

Pēc Lauren klasifikācijas biežāk bija sastopami intestināla tipa audzēji (49%), kā arī pārsvars bija vērojams zemu diferencētu adenokarcinomu grupā (73,2%).

Salīdzinot pacientu un audzēju raksturlielumus, EBV pozitīvo un negatīvo pacientu grupās (izņemot pacientu dzimumu) – citās kategorijās tie būtiski neatšķīrās. Pacientu datu salīdzinājums EBV-pozitīvā un negatīvā grupā ir atspoguļots 51. tabulā.

Apkārtējos audos atrofiju novēroja vairāk kā pusē gadījumu, bet ceturtajai daļai pacientu apkārtējos audos novēroja intestinālu metaplāziju, tomēr šo raksturlielumu asociācija ar EBV statusu netika atrasta.

51. tabula. Pacientu un audzēju raksturlielumu salīdzinājums EBV-pozitīvā un EBV-negatīvā kuņģa vēža pacientu grupās

	Kopā	EBV-pozitīvs kuņģa vēzis (n=26)	EBV-negatīvs kuņģa vēzis (n=276)	p vērtība *
	%	N	N	
Dzimums				
sievietes	39,4	4	115	0,01
vīrieši	60,6	22	161	
Vecums				
vidējais vecums ± SD	63,6 ±11,54	63,8 ± 11,9	62,1 ± 11,5	0,86
vecums ≤ 65 gadi	53,0	14	146	0,54
vecums > 65 gadi	47,0	12	130	
Smēķēšanas statuss ^a				
nesmēķētāji	43,4	8	123	0,60
smēķētāji	25,8	8	70	
bijušie smēķētāji	21,2	7	57	
ĶMI ^b				
< 18.5	3,6	1	10	0,92
18.5 – 24.9	45,7	12	126	
≥ 25	42,4	10	118	
Anamnēzē cits audzējs				
nav	94,7	26	260	0,37
ir	5,3	0	16	
Stadija ^c				
0	0,3	0	1	0,33
I	22,2	4	63	
II	23,2	8	62	
III	36,1	7	102	
IV	14,9	7	38	
Audzēja lokalizācija				
proksimāla	47,7	13	131	0,27
distāla	18,9	2	55	
pārklājas un neprecizēta	33,4	11	90	

51. tabulas turpinājums

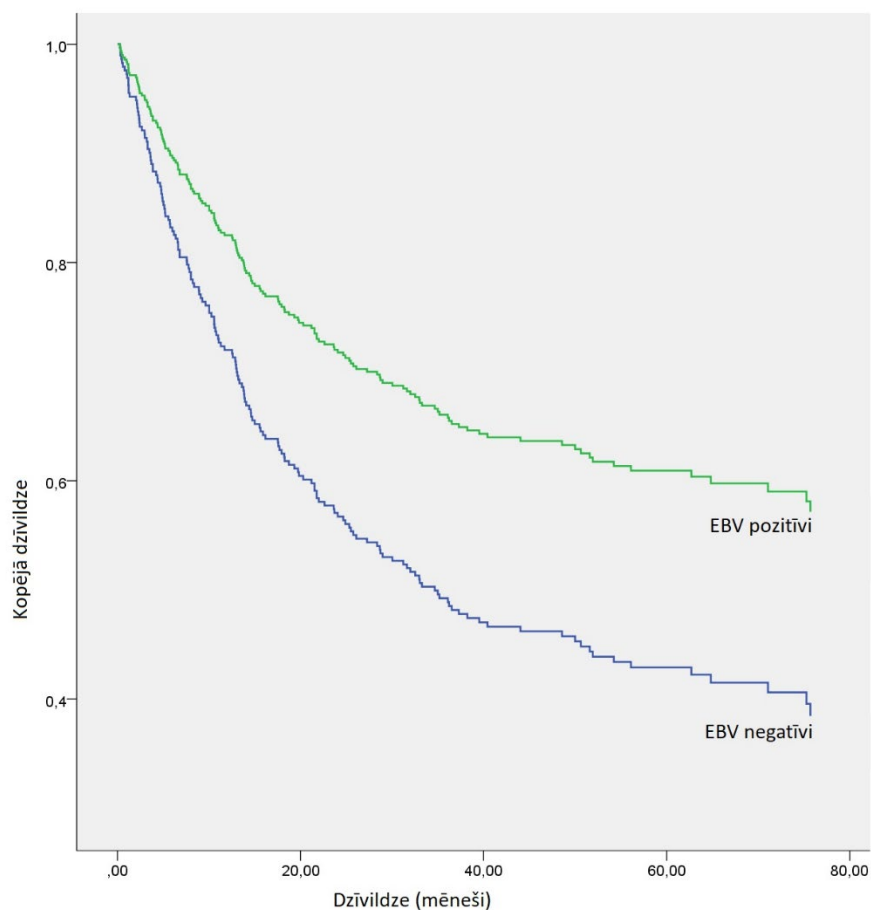
Lokāls recidīvs				
nav	95,4	25	263	0,84
Lauren klasifikācija^d				
intestināls	49,0	14	134	0,97
difūzs	31,5	7	88	
jaukts	14,5	4	40	
Diferenciācijas pakāpe^e				
G1, G2	26,4	8	72	0,51
G3	73,2	18	203	
Intestināla metaplāzija apkārtējos audos				
nav	74,2	19	205	0,52
ir	25,8	7	71	
Atrofija apkārtējos audos				
nav	42,7	11	118	0,56
ir	57,3	15	158	

* p vērtība attiecināma uz EBV pozitīvo vs EBV negatīvo pacientu grupu salīdzinājumu.

Trūkstošie dati: a. smēķēšanas statuss: nav zināms – 9,6%, 3 pacientiem EBV pozitīvā un 26 EBV negatīvā grupā; b. ĶMI: nav zināms – 8,3%, 3 pacientiem EBV pozitīvā un 22 EBV negatīvā grupā; c. stadija: nav zināma – 3,3%, 0 pacientiem EBV pozitīvā un 10 EBV negatīvā grupā; d. Lauren klasifikācija: nav zināma 5%, 1 pacientam EBV pozitīvā un 14 EBV negatīvā grupā; e. diferenciācijas pakāpe: nav zinām – 0,4%, 0 pacientiem EBV pozitīvā un 1 EBV negatīvā grupā.

2.3.4. Dzīvildzes raksturojums

Salīdzinot risku varbūtību, izmantojot Cox proporcionālo regresijas analīzes modeli, kurā dati tika analizēti, ņemot vērā pacienta vecumu, dzimumu, ĶMI un audzēja parametrus – EBV statusu, audzēja stadiju un anatomisko audzēja lokalizāciju kuņģī – EBV pozitīviem pacientiem bija labāki dzīvildzes rādītāji pēc 80 mēnešu novērošanas perioda (HR EBV pozitīviem vs EBV negatīviem bija 0,37, CI 95% 0,19 – 0,72, $p < 0,01$). Kopējās dzīvildzes līknes parādītas 41. attēlā.



41. attēls. Kopējās dzīvildzes līknes EBV pozitīviem un EBV negatīviem kuņģa vēža pacientiem (ņemot vērā pacienta vecumu, dzimumu, KMI, audzēja stadiju un anatomisko audzēja lokalizāciju kuņģī), Kaplāna-Meijera metode

Dzīvildze būtiski neatšķirās, sadalot pacientu pēc dzimuma, vecuma grupām, KMI, II stadijas pacientiem un proksimāli lokalizētu audzēju gadījumā.

Sliktāki dzīvildzes rādītāji tika novēroti pacientiem ar III slimības (HR = 2,76, CI 95% 1,67-4,56) un IV slimības stadiju (HR = 10,02, CI 95% 5,72-17,57), salīdzinot ar I stadiju; audzējiem, kas anatomiski ietvēra vairākas kuņģa daļas un neprecizētas lokalizācijas (HR = 1,85; CI 95% 1,14; 3,00), salīdzinot ar distāli lokalizētiem.

Dati plašāk atspoguļoti 52. tabulā.

52. tabula. Asociācija starp pacientu un audzēju raksturojošiem parametriem un dzīvildzi

Parametrs	Risku varbūtība HR*	95% Ticamības intervāls CI	P vērtība
EBV- pozitīvs statuss	0,37	0,19-0,72	< 0,01
Vecums > 65 gadi	0,87	0,60-1,12	0,21
Dzimums – sieviete	0,87	0,62-1,22	0,42
ĶMI – samazināts svars*	1,92	0,92-4,02	0,08
ĶMI – paaugstināts svars*	0,72	0,51-1,01	0,06
Stadija – II**	1,15	0,63-2,12	0,64
Stadija – III**	2,76	1,67-4,56	< 0,01
Stadija – IV**	10,02	5,72-17,57	< 0,01
Audzēja anatomiskā lokalizācija – proksimāla	1,39	0,87-2,21	0,17
Audzēja anatomiskā lokalizācija – pārklājas vai neprecizēta***	1,85	1,14-3,00	0,01

* normāls svars izmantots par referenci;

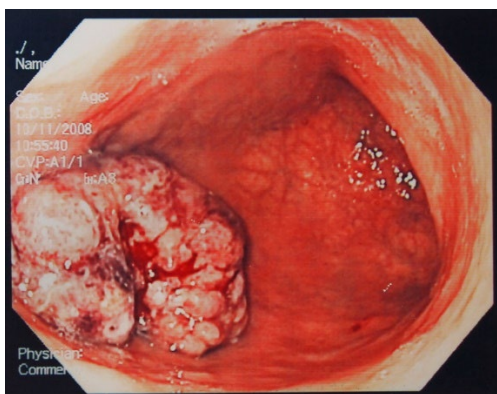
** stadija I izmantota par referenci;

*** distāla lokalizācija izmantota par reference

2.4. Epstein-Barr vīrusa pozitīva kuņģa vēža pacienta klīniskā gadījuma analīze

Pacients (64 gadi, vīrietis) devās pie ģimenes ārsta ar sūdzībām par pusgadu ilgu dedzināšanu aiz krūšu kaula, svara zudumu nenovēroja. Viņa augums – 173cm, svars – 90 kg, ĶMI 30. Veicot asins analīzes, vienīgā novirze no normas bija hipohroma mikrocieta anēmija (eritrocītu skaits $4,33 \cdot 10^{12}/L$ references intervāls 4,5-5,9 $\cdot 10^{12}/L$, hemoglobīns 99 g/L references intervāls 131-175 g/L, MCV 70 fL references intervāls 73-93 fL, MCHC 25 pg references intervāls 26 -33 pg). Aknu un nieru bioķīmiskie rādītāji, elektrolīti un audzēju marķieri CEA un CA 19-9 bija normas robežās. Elektrokardiogramma – normas robežās. Pacients bija smēķējis 20 gadus (dienā paciņa cigarešu), atmetis smēķēšanu pirms 15 gadiem, reizēm lietoja alkoholu. Personīgajā un ģimenes anamnēzē datu par audzēju nebija. Seroloģiski *H. pylori* antivielu tests (HP IgG) bija negatīvs: 22,8 vienības (BIOHIT HealthCare, Helsinki, Finland). Slimību anamnēze ietvēra: arteriālo hipertensiju 2 pakāpes (lietojis T. Enalapril maleas 20 mg reizi dienā), glikozes tolerances traucējumus (tika koriģēti ar diētu) un periodiskas sāpes muguras lejasdaļā (precīzs to cēlonis nebija norādīts, lietojis nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus).

Diagnozes noteikšanai tika nozīmēta augšējā endoskopija, kas atklāja piecus centimetrus lielu, ekzofītu veidojumu ar izčūlojumu un sangvināciju kuņģa ķermeņa vidējā trešdaļā (42. attēls).



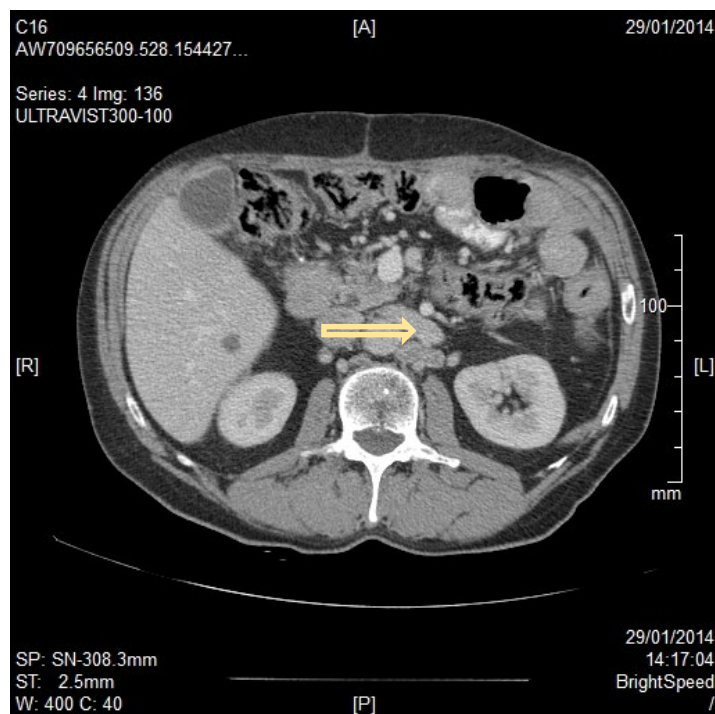
42. attēls. Augšējā endoskopija – veidojums kuņģa ķermeņa vidējā trešdaļā (10.11.2008.)

Histoloģiskās izmeklēšanas atbilde bija vidēji diferencēta adenokarcinoma. Audzēja stadijas izvērtēšanai tika veikti datortomogrāfijas izmeklējumi (CT) krūšu kurvim, vēdera dobumam un mazajam iegurnim. Tajos netika iegūti dati par audzēja attālu izplatību un pieņemts lēmums par ķirurģisku ārstēšanu. Operācija – distāla subtotāla gastrektomija un D1 limfadenektomija tika veikta 2008.gada decembrī. Tā komplikējās ar iekšējo asiņošanu, kuras dēļ veikta reoperācija. Turpmākais atveseļošanās periods noritēja bez sarežģījumiem. Operācijas laikā iegūtā audzēja parauga histoloģiskā atbilde bija – vidēji diferencēta, tubulāra adenokarcinoma, Lauren – jaukts tips, Bormann III, ar limfovaskulāru invāziju, caurauga serozu (viscerālo peritoneju), bet bez ieaugšanas apkārtējās struktūrās. Trijos no astoņiem izmeklētajiem limfmezgliem tika atrastas vidēji diferencētas adenokarcinomas metastāzes. Peritoneja biopsijas paraugā un citoloģiski skalojumā no vēdera dobuma ļaundabīgas šūnas netika atrastas. Klasificējot, atbilstoši tobrīd spēkā esošai TNM 6-tajai klasifikācijai – pT₃N₁M_xR₀. Her-2 receptoru noteikšana netika veikta. Klīniskā diagnoze: kuņģa vēzis T₃N₁M₀ IIIA. Pēc operācijas papildus terapija netika nozīmēta, pacientu regulāri novēroja, izvērtējot CT un endoskopijas izmeklējumus.

Pēc trīs gadiem un diviem mēnešiem (2012. gada janvāris) pacientam parādījās sūdzības par nespēku, tika nozīmēta kontroles augšējā endoskopija, kas atklāja audzēju atlikušajā kuņģa daļā. Citas sūdzības netika novērotas. Nozīmētajos CT izmeklējumos krūšu kurvim, vēdera dobumam un mazajam iegurnim – netika iegūti dati par disemināciju, līdz ar to plānoja operāciju. Operācijas apjoms bija – atlikušās kuņģa daļas rezekcija, D1 limfadenektomija un oesophago-jejuno-jejuno-jejunoanastomosis (2012. gada februāris). Histoloģiskā atbilde bija – zemu diferencēta, tubulāra adenokarcinoma, Lauren – jaukts tips, Bormann III, ar limfovaskulāru invāziju, caurauga serozu (viscerālo peritoneju), bet bez ieaugšanas apkārtējās struktūrās. Izmeklētajos 12 limfmezglos audzēja metastāzes netika atrastas. Peritoneja biopsijas paraugā un citoloģiski skalojumā no vēdera dobuma ļaundabīgas šūnas netika atrastas. Klasificējot, atbilstoši tobrīd spēkā esošai TNM 7-tajai klasifikācijai – pT_{4a}N₀M_xR₀. Pēc operācijas papildus terapija netika nozīmēta, pacientu regulāri novēroja, izvērtējot CT un endoskopijas izmeklējumus.

Pēc gada un sešiem mēnešiem (2013. gada maijā) pacientam attīstījās akūta ileusa simptomi. Sākotnēji tika nozīmēta simptomātiska terapija un veikti papildu izmeklējumi. Tā kā simptomi uz terapijas fona nemazinājās un attēldiagnostikas izmeklējumos bija norāde par

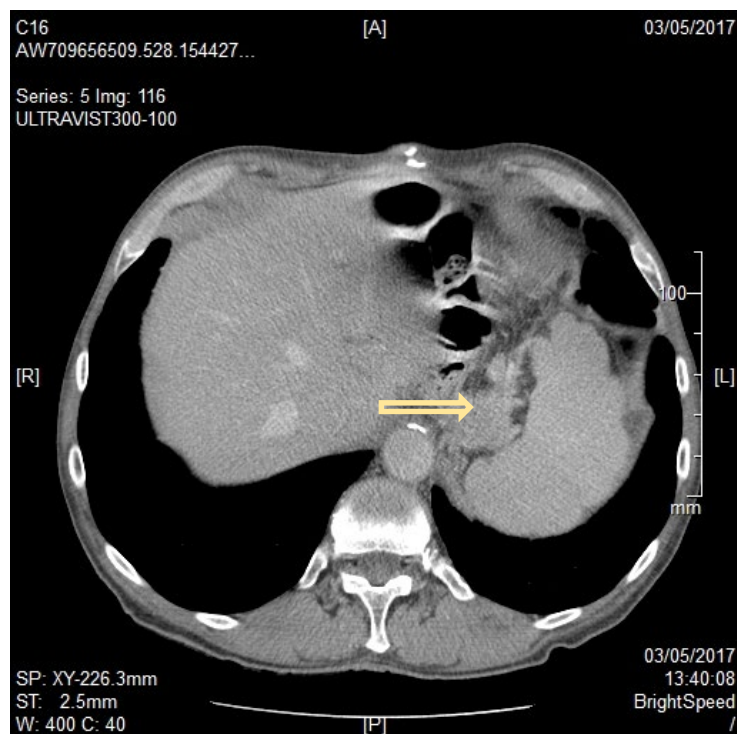
obstrukciju tievo zarnu līmenī, tika pieņemts lēmums veikt neatliekamu operāciju. Tās laikā tika diagnosticēta saaugumu slimība un veikta tievo zarnu konglomerāta rezekcija, izveidojot jaunu jejunu-jejunoanastomozi. Vizuāli izvērtējot vēdera dobumu operācijas laikā un citoloģiskā paraugu izmeklēšanā skalojumā no vēdera dobuma ļaundabīgas šūnas netika atrastas. Tika nozīmēta novērošana. Kontroles CT izmeklējumos (2014. gada janvārī) tika aprakstīta slimības progresija – peritoneāla diseminācija un metastāzes retroperitoneālos limfmezglos (43. attēls).



43. attēls. Kompjūtertomoģrafijas izmeklējumā – slimības progresija, metastāzes retroperitoneālos limfmezglos (ar bultiņu norāde uz metastāzēm)

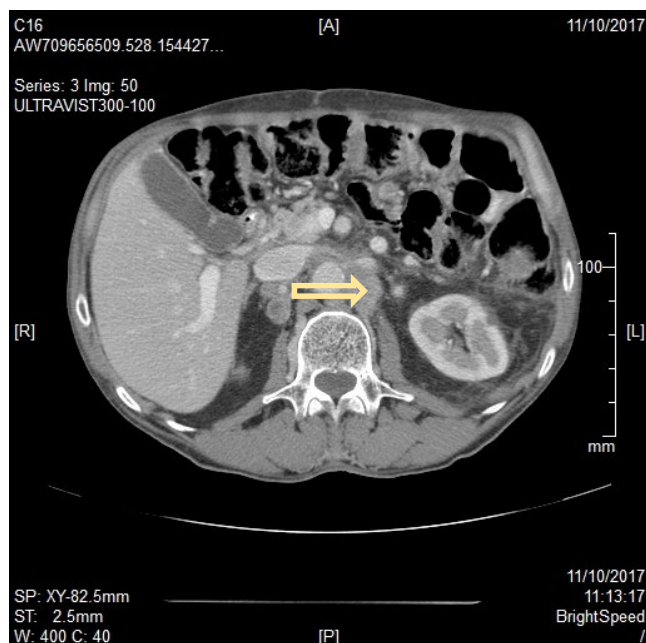
Pacienta vispārējais stāvoklis klīniskās izvērtēšanas laikā atbilda ECOG 1. Lai plānotu tālāku terapiju tika veikta Her-2 receptoru izvērtēšana audzējā – testa atbilde bija negatīva. Pacientam tika piedāvāta iespēja piedalīties klīniskajā pētījumā (NCT01630083), kura iekļaušanas kritēriji bija: vispārējais stāvoklis ECOG 0-1, CLDN18.2 ekspresija $\geq 2+$ $\geq 40\%$ audzēja šūnu un bez Her-2 amplifikācijas. Pacientus randomizēja attiecībās 1 : 1, terapijas pirmajā līnijā nozīmēja EOX (grupa 1: epirubicin 50 mg/m² un oxaliplatin 130 mg/m² d1, capecitabine 625 mg/m² divas reizes dienā, d1–21; ik 22 dienas bez IMAB362) un grupa 2: EOX + IMAB362 (pirmā deva 800 mg/m², pēc tam 600 mg/m² d1, ik 21 dienu). Pētījumam vēlāk pievienoja arī trešo grupu, kurā pacienti saņēma EOX un augstas devas IMAB362 (1000 mg/m²)^{323,324}. Pacientam uz nozīmētās terapijas vēroja slimības stabilizāciju no 2014. gada februāra līdz 2016. gada decembrim (34 mēnešus). 2016. gada decembrī CT izmeklējumos aprakstīja lielu patoloģisko audu masu jejunu-jejuno anastomozes rajonā un retroperitoneālos limfmezglos. Tā kā slimība progresēja, pacients tika izslēgts no klīniskā pētījuma. Vispārējais stāvoklis (ECOG 1) un laboratorās analīzes pieļāva otrās līnijas ķīmijterapijas uzsākšanu pēc shēmas docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 mg/m² ik 28 dienu, C. Tegafur 400mg divas reizes dienā 21 dienas. Pēc pirmā terapijas kursa pacientam attīstījās urīnceļu infekcija, uretras striktūra, prostatīts – saņēma antibakteriālu terapiju urologa uzraudzībā. Šī iemesla dēļ

intervāls starp terapijas kursiem pieauga līdz 8 nedēļām. Pēc trešā un sestā terapijas kursa CT izmeklējumos tika aprakstīta stabila slimība (44. attēls).



44. attēls. Kompjūtertomogrāfijas izmeklējumus – patoloģiska metastātiska audzēja masa ar aizkuņģa dziedzera un diafragmas iesaisti – stabila slimība

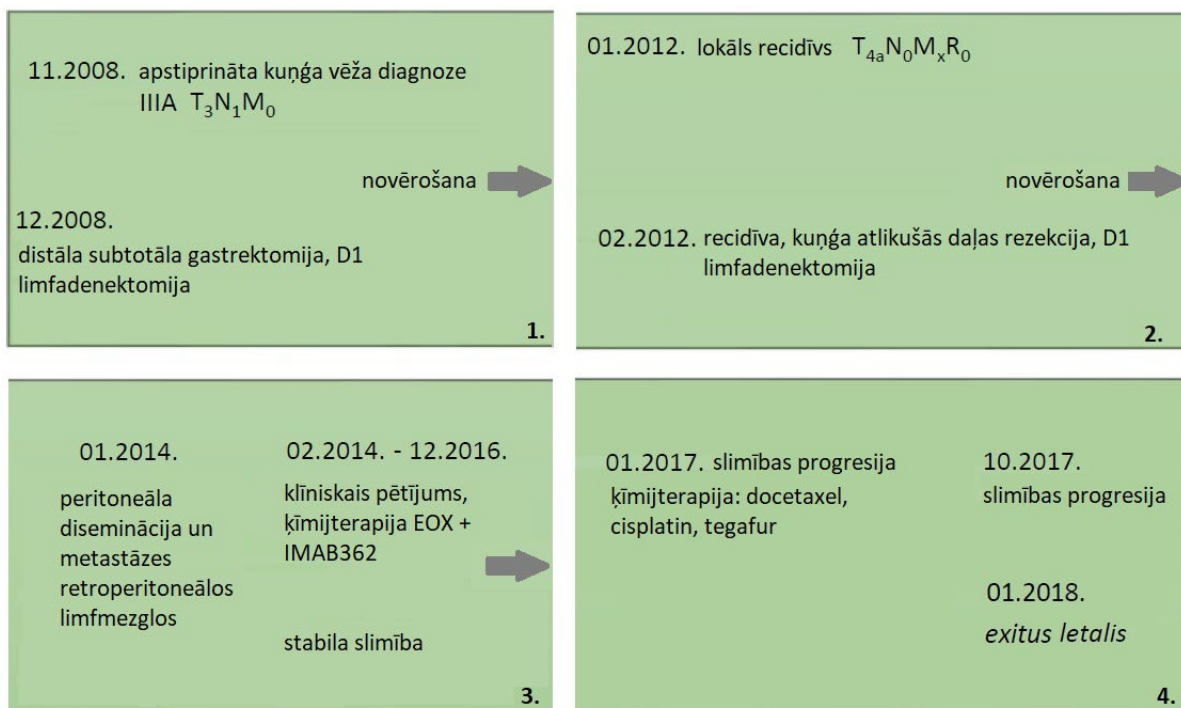
Pēc sestā terapijas kursa, tika nozīmēta kontrole dinamikā un CT izmeklējumus 2017. gada oktobrī norādīja uz slimības progresiju – jaunas metastāzes peritonejā un kaulos (45. attēls).



45. attēls. Kompjūtertomogrāfijas izmeklējumus – liels retroperitoneālo limfmezglu konglomerāts – slimības progresija

Klīniski pasliktinājās pacienta vispārējais stāvoklis ECOG 2-3 un pacientam tika nozīmēta simptomātiska terapija. *Exitus letalis* iestājās 2018. gada janvārī.

Pacienta kopējā dzīvildze bija 9 gadi un 1 mēnesis (109 mēneši), laiks no pirmās operācijas līdz recidīvam: 3 gadi un 2 mēneši (38 mēneši), laiks no diagnozes noteikšanas līdz attālu metastāžu attīstībai – 5 gadi un 1 mēnesis (61 mēneši); laiks no attālu metastāžu attīstības līdz nāvei – 4 gadi (48 mēneši). Slimības gaita parādīta 46. attēlā.



46. attēls. Slimības gaita

2.5. PTGER4, PSCA gēnu asociācijas ar kuņģa vēža attīstības risku genoma un transkriptoma līmenī

Ģenētiskā izmeklēšana un paraugu analīze notika Bonnas Universitātes slimnīcas Cilvēka ģenētikas institūtā. Datu ģenētiskā un statistiskā analīze tika veikta apakšprojekta iniciatora Johannes Schumacher vadībā.

Kopā pētījumā analizēti 1926 KV audzēja audu un 2012 kontroles paraugi. Pacientu un kontroles grupas paraugu sadalījums atspoguļots tabulās 53. un 54..

53. tabula. Pētījuma dalībvalstu pacientu sadalījums

Pētījuma dalībvalsts	Vīrieši	Sievietes	Kopā:
Latvija	181	115	296
Lietuva	105	54	159
Spānija	352	177	529
Vācija	608	334	942
Kopā:	1246	680	1926

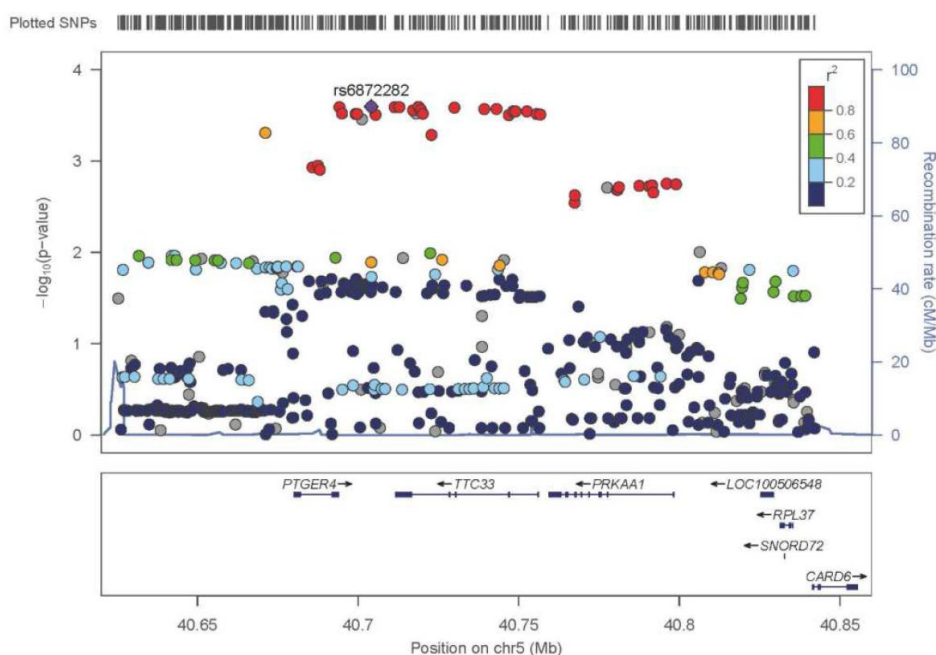
54. tabula. Pētījuma dalībvalstu kontroles grupas dalībnieku sadalījums

Pētījuma dalībvalsts	Vīrieši	Sievietes	Kopā:
Latvija	96	242	338
Lietuva	79	101	180
Spānija	389	180	569
Vācija	463	462	925
Kopā:	1027	985	2012

Papildus pētījuma analīzē izmantoja informāciju par sadalījums pēc audzēja lokalizācijas kuņģī, atbilstoši: ne-kardijas – 1189; kardijas 311, nav zināms 425 un histoloģiski Lauren tipu: difūzs 600, intestināls 788, jaukts 181.

2.5.1. Asociācija un *eQLT* 5p13 hromosomā

No visiem genotipētiem SNPs variantiem rajonā 5p13 pieciem bija statistiski ticama asociācija ar KV. Stiprākā asociācija tika novērota rs13361707 ($p=2,29 \times 10^{-03}$, RR 1,17, 95% CI 1,06-1,29). Gēnu kartēšanas laikā 5p13 rajonam ar imputācijas metodi tika atrasti 478 SNPs, no tiem 28 bija asociācija ar KV. Stiprākā asociācija tika novērota rs6872282 ($p=2,53$, RR 1,22, 95%CI 1,09-1,35, riska alēle C, pretēji novietotā alēle T. Asociāciju analīze parādīta 47. attēlā.



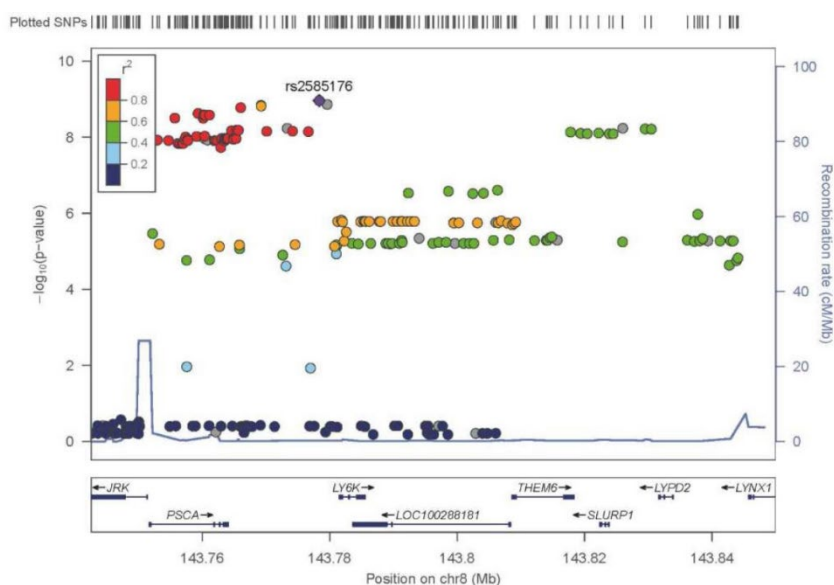
47. attēls. 5p13 hromosomas reģiona kuņģa vēža asociācijas grafiks

SNP asociācijas rezultāti ir parādīti kā $-\log P$. Nozīmīgākā asociācija SNP – rs6872282 5p13 un rs2585176 8q24 ir parādīta ar rombveida apzīmējumu. Pāru korelācija (pair-wise correlation r^2) starp nozīmīgāk asociētajiem SNP un citiem SNP 500 kb malas reģionā ir parādīta ar krāsu shēmu. Visi marķētie gēni abos reģionos ir norādīti grafika apakšējā daļā, nolasīšanas virzienu, norādot ar bultu. 5p13 asociētie varianti ietver gēnu PTGER4, TTC33 un PRKAA1 kodējošos rajonus. Genotipa-fenotipa analīze, stratificējot audzējus pēc Lauren klasifikācijas vai anatomiskās lokalizācijas kuņģī, asociācijas rādītājus nozīmīgi neizmainīja.

EQTL analīze 5p13, kurā tika izmantoti SNP ar $r^2 > 0.8$ ar visstiprāko asociāciju ar KV, atklāja cis-eQTL ietekmi uz PTGER4 ekspresiju kuņģa audos ($p=9,27 \times 10^{-11}$ rs10074991). Šeit palielināta transkripta ekspresija tika novērota riska alēles G-C nesējiem. Pēc tam visi SNPs 5p13 tika testēti, lai izvērtētu to eQTL PTGER4 efektu. Tika atklāts, ka rs10074991 atspoguļo visspēcīgāko eQTL PTGER4 ekspresiju šajā lokusā. Trans-eQTL efekti, analizējot 5p13 KV asociētos variantus, netika atrasti.

2.5.2. Asociācija un eQTL 8q24 hromosomā

No visiem genotipētiem SNPs 8q24 rajonam četri varianti parādīja nozīmīgu asociāciju ar KV. Stiprākā asociācija tika novērota rs2976397 ($p = 7,18 \times 10^{-09}$, RR = 1,30 95%CI 1,19 – 1,42). Gēnu kartēšanā rajonam 8q24 tika izmantoti 315 imputētie SNPs. No tiem 42 SNPs parādīja asociāciju ar KV; biežākā asociācija tika novērota ar rs2585176 ($p = 1,09 \times 10^{-09}$, RR = 1,34, 95%CI 1,22 – 1,47, riska alēle T, pretēji novietotā alēle A. Vēl diviem SNP variantiem (rs2976397 un rs2585176) tika novērota augsti LD rādītāji $r^2=0,9$. Asociāciju analīze parādīta 48. attēlā.



48. attēls. 8q24 hromosomas reģiona kuņģa vēža asociācijas grafiks

SNP asociācijas rezultāti ir parādīti kā $-\log P$. Nozīmīgākā asociācija SNP – rs6872282 5p13 un rs2585176 8q24 ir parādīta ar rombveida apzīmējumu. Pāru korelācija (r^2) starp nozīmīgāk asociētajiem SNP un citiem SNP 500 kb malas reģionā ir parādīta ar krāsu shēmu. Visi marķētie gēni abos reģionos ir norādīti grafika apakšējā daļā, nolasīšanas virzienu, norādot ar bultu. Asociētie varianti ir lokalizēti tuvu gēniem JRK, PSCA un LY6K. Genotipa-fenotipa analīze stratificējot audzējus pēc Lauren klasifikācijas vai anatomiskās lokalizācijas kuņģī, asociācijas rādītājus nozīmīgi neizmainīja. Genotipa-fenotipa analīze parādīja, ka stiprākais asociācijas marķieris šim reģionam ir rs2585176.

EQTL analīze 8q24, kurā tika izmantoti SNP ar $r^2 > 0.8$ ar visstiprāko asociāciju ar KV, atklāja cis-eQTL efektu uz PSCA gēna ekspresiju ($p = 2,17 \times 10^{-47}$). Vadošais eQTL bija rs2920283 un palielināta PSCA ekspresija tika novērota G-C alēles nesējiem. Pēc tam visi SNPs 8q24 tika testēti, lai izvērtētu to eQTL PSCA efektu. Tika atklāts, ka rs2920283 atspoguļo visspēcīgāko eQTL PSCA ekspresiju šajā lokusā. Testējot trans-eQTL efektus,

izmantojot ar KV asociētos riska variantus 8q24 un $r^2 > 0.8$ un vadošo SNP, tika novērots regulators efekts MBOAT7 gēna ekspresijai, kurš ir lokalizēts hromosomā 19q13. Nozīmīgākais trans-eQTL SNP bija rs2294008 $9p = 1.99 \times 10^{-09}$, riska alēles nesējiem novēroja samazinātu MBOAT7 ekspresiju. Turklāt cis un trans-eQTLs bija perfekts LD ($r^2 = 1.00$), kas norāda uz kopīgu regulatoru efektu. Apkopojoshi interesējošos rajonus iezīmējošo marķieri parādīti 55. tabulā.

55. tabula. Interesējošos rajonus iezīmējošo marķieru apkopojums

SNP	Hromosoma	Alēle*	RR (95% CI)	Kombinētā p-vērtība
rs7716982	5	<u>G</u> /T	1,06 (0,96-1,16)	$2,31 \times 10^{-01}$
rs6893430	5	<u>C</u> /T	1,15 (1,03-1,29)	$1,20 \times 10^{-02}$
rs6861121	5	<u>A</u> /G	1,07 (0,94-1,23)	$3,07 \times 10^{-01}$
rs7726237	5	<u>G</u> /A	1,12 (1,02-1,23)	$1,89 \times 10^{-02}$
rs10737963	5	<u>C</u> /A	1,08 (0,97-1,19)	$1,60 \times 10^{-01}$
rs12523329	5	<u>C</u> /T	1,16 (1,05-1,29)	$2,79 \times 10^{-01}$
rs1002424	5	<u>A</u> /G	1,16 (1,05-1,29)	$3,09 \times 10^{-03}$
rs257009	5	<u>C</u> /T	1,09 (0,99-1,20)	$8,39 \times 10^{-02}$
rs10053664	5	<u>C</u> /T	1,06 (0,97-1,16)	$2,23 \times 10^{-01}$
rs13361707	5	<u>C</u> /T	1,17 (1,06-1,29)	$2,29 \times 10^{-03}$
rs3805486	5	<u>A</u> /G	1,13 (0,99-1,29)	$6,20 \times 10^{-02}$
rs462366	5	<u>T</u> /C	1,04 (0,94-1,15)	$4,28 \times 10^{-01}$
rs6876367	5	<u>C</u> /T	1,12 (1,01-1,24)	$2,70 \times 10^{-02}$
rs2291782	5	<u>A</u> /G	1,06 (0,96-1,16)	$2,57 \times 10^{-01}$
rs2976400	8	<u>A</u> /G	1,04 (0,95-1,15)	$3,70 \times 10^{-01}$
rs2976392	8	<u>A</u> /G	1,29 (1,18-1,41)	$2,14 \times 10^{-08}$
rs2976397	8	<u>T</u> /G	1,30 (1,19-1,42)	$7,18 \times 10^{-09}$
rs12155758	8	<u>A</u> /G	1,24 (1,13-1,37)	$1,03 \times 10^{-05}$
rs1435453	8	<u>C</u> /T	1,23 (1,12-1,34)	$6,98 \times 10^{-06}$

RR – relatīvais risks; CI – ticamības intervāls; * – pasvītrotā ir kuņģa vēža riska alēle.

Lai ilustrētu pētījuma novitāti, tabulas veidā veidots apkopojums par pētījumā izmantotajiem SNPs un literatūras datiem par to asociāciju ar citām slimībām. Noteiktajiem 19 SNPs, asociācija iepriekš bija aprakstīta 7 gadījumos. Pilns pārskats ir parādīts 56. tabulā.

56. tabula. Pētījumā aprakstītie SNP reģioni un literatūras dati par asociāciju ar slimībām un pazīmēm

SNP	Literatūras dati par asociāciju ar slimībām
rs7716982,rs6893430, rs6861121, rs7726237, rs10737963,rs12523329, rs1002424	Nav pieejami
rs257009	Asociācija ar vidējo hemoglobīna koncentrāciju eritrocītā, Chen et al. 2020. gads ³²⁵
rs10053664	Asociācija ar gestācijas cukura diabēta attīstību Ķīnas populācijā, Gou et al. 2021. gads ³²⁶
rs13361707	Asociācija ar ne-kardijas kuņģa vēža attīstību, Shi et al. 2011. gads ³²⁷ Asociācija ar hroniska vīrushepatīta B attīstību, Yuan et al. 2016. gads ³²⁸ Meta-analīze norāda uz palielinātu kuņģa vēža attīstības risku, You et al. 2018. gads ³²⁹ Asociācija ar samazinātu barības vada vēža attīstības risku, Li et al. 2020. gads ³³⁰ Pēc herpes infekcijas neiropātija, Mei et al. 2023. gads ³³¹
rs3805486	Asociācija ar samazinātu kuņģa vēža attīstību Korejiešu populācijā, Kim et al. 2014. gads ³³²
rs462366, rs6876367, rs2291782, rs2976400	Nav pieejami
rs2976392	Asociācija ar kuņģa vēža attīstību Ķīnas populācijā, Genoma projekta darba grupa, 2008. gads ³³³ Asociācija ar kuņģa un urīnpūšļa vēža attīstību, Gu et al., 2015. gads ³³⁴ Asociācija ar kuņģa vēža attīstību Japānas populācijā, Matsuo et al. 2009. gads ³³⁵
rs2976397	Asociācija ar kuņģa čūlas attīstību, Sakaue et al. 2021. gads ³³⁶ Asociācija ar iegūto izglītības līmeni, Lee et al. 2018. gads ³³⁷ Asociācija garumu, Yengo et al. 2022. gads ³³⁸
rs12155758	Asociācija ar kuņģa vēža attīstību Venecuēlā, Rizzato et al. 2013. gads ³³⁹ Asociācija ar kuņģa vēža attīstību Eiropas pacientu dati, Sala et al. 2011. gads ³⁴⁰
rs1435453	Nav pieejami

3. Gaistošo organisko savienojumu izpētes dati kuņģa vēža diagnostikā

3.1. Audu izdalīto gaistošo organisko savienojumu noteikšana

3.1.1. Pacientu klīniskais raksturojums

Pacientu klīnisko parametru raksturojums apkopots 57. tabulā.

57. tabula. Pacientu klīnisko parametru raksturojums

	Skaitis	Vecuma diapazons (mediāna)	Kuņģa vēža stadija				<i>H. pylori</i> pozitivitāte	Smēķētāji
			I	II	III	IV		
Vīrieši	24	44-76 (64)	2	13	7	2	15	13
Sievietes	17	34-78 (66)	5	4	8	0	15	4
Kopā	41	34-78 (64)	7	17	15	2	30	17

3.1.2. Metodes validācija

Detekcijas līmenis tika aprēķināts, izmantojot W. Huber aprakstīto algoritmu³⁴¹. Detekcijas līmenis variēja intervālā no 0,01 – 1,23 pmol. Kvantificēšanas līmenis (LOQ) tika aprēķināts: LOQ= 3x LOD. Relatīvā standartdeviācija (RSD) tika aprēķināta, analizējot piecus no viena pacienta iegūtos audu paraugus. Aprēķinātā RSD variēja no 6 līdz 30 %, kas bija pieņemams pētījuma mērķu sasniegšanai. Jāatzīmē, ka RSD ietekmē arī mazie audu paraugu izmēri un to forma. Determinācijas koeficienti variēja no 0,913 līdz 0,999. VOCs emisija no saldētiem veselās gļotādas audiem un RSD, kas glabāti līdz 6 nedēļām. Masu spektrometrijas SCAN jonu rādītāji ir apkopoti 58. tabulā.

58. tabula. Masu spektrometrijas SCAN jonu rādītāju apkopojums

VOC	CAS	Rt (min)	Kvantitatīvs jonu SIM uzlādes laiks, μs	LOD, pmol	RSD, %	R ²	Lineārais intervāls, pmol
acetaldehīds	75-07-0	11,52	44	-	20	-	-
metānetiols	74-93-1	12,64	47	-	25	-	-
2-metil-1-propēns	115-11-7	14,94	41	-	6	-	-

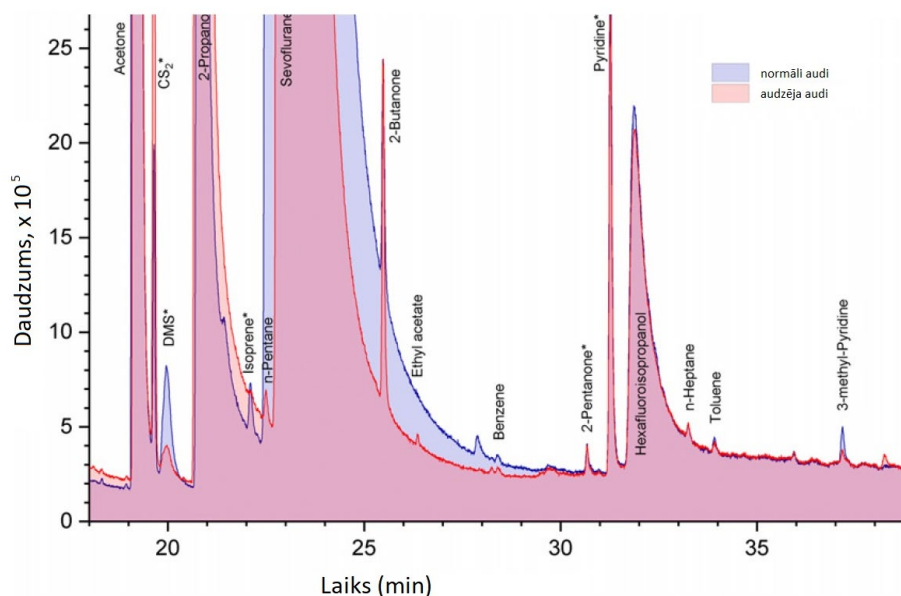
58. tabulas turpinājums

acetonitrils	75-05-8	16,83	41 (80)	1,23	15	0,913	3,7–46
n-propanāls	123-38-6	18,95	58	0,04	16	0,998	0,1–15
oglekļa disulfīds	75-15-0	19,65	76	0,06	18	0,999	0,2–38
dimetilsulfīds	75-18-3	19,89	62 (40)	0,01	13	0,994	0,03–8,5
2-propēnnitrils	107-13-1	20,21	53 (80)	0,04	20	0,989	0,11–10
izoprēns	78-79-5	22,11	67 (80)	0,02	14	0,989	0,06–10
n-pentāns	109-66-0	22,48	72 (40)	0,3	10	0,99	0,9–23
2-butanons	78-93-3	25,48	72 (80)	0,35	8	0,97	1–100
etilacetāts	141-78-6	26,35	43 (80)	0,08	20	0,955	0,23–40
n-heksāns	110-54-3	28,3	43 (80)	0,05	12	0,986	0,15–20
benzēns	71-43-2	28,4	78	0,06	10	0,974	0,19–9
3-metil-2-butanons	563-80-4	29,69	43 (80)	0,05	17	0,996	0,15–10,5
2-pentanons	107-87-9	30,68	43 (80)	0,06	7	0,981	0,19–35
pirols	109-97-7	30,78	67	-	20	-	-
acetamīds	60-35-5	31,11	59	-	30	-	-
piridīns	110-86-1	31,3	79	0,12	16	0,982	0,35–150
1-metilpirols	96-54-8	31,36	81	0,06	20	0,971	0,18–8,6
n-heptāns	142-82-5	33,23	71 (80)	0,12	13	0,975	0,36–12,6
N,N-dimetilacetamīds	127-19-5	33,7	43	-	20	-	-
toluēns	108-88-3	33,93	91	0,17	20	0,993	0,5–11
furfurāls	98-01-1	34,68	96 (80)	0,17	12	0,971	0,5–10
3-metilpiridīns	108-99-6	37,17	93	-	20	-	-
γ-butirlaktāns	96-48-0	37,29	42	-	27	-	-
n-oktāns	111-65-9	38,27	43 (80)	0,05	12	0,986	0,15–20
p-ksilēns	106-42-3	39,58	91	0,1	14	0,991	0,3–11
benzonitrils	100-47-0	44,38	103	0,27	15	0,986	0,8–20
D-limonēns	5989-27-5	50,82	93	0,29	18	0,993	0,9–5
benzamīds	55-21-0	65,56	121	-	30	-	-

VOC – gaistošs organisks savienojums; CAS nummurs – unikāls identifikators, kuru piešķirjis Ķīmisko abstraktu serviss (Chemical Abstracts Service – CAS); Rt – retences laiks, min; SIM uzlādes laiks, μs; LOD (limit of detection) – detekcijas līmenis, pmol; RSD – relatīvā standartdeviācija, %; R² – r kvadrāta variācijas koeficients.

3.1.3. Gaistošo organisko savienojumu emisija

Reprezentatīvas audzēja un normālu audu hromatogrammas fragments ir parādīts 49. attēlā.



49. attēls. Reprezentatīvas audzēja un normālu audu hromatogrammas fragments

Fragmentā parādīta no viena pacienta iegūto normālo audu un audzēja audu HS-NTE-GC-MS hromatogrammu pārklāšanās. Savienojumi, kuru emisijā ir vērojamas nozīmīgas atšķirības ir atzīmēti ar * (shēmu saglabājis Pawel Mochalski, tulkojumi autora)

Kopumā 45 VOCs tika identificēti slēgtā telpā virs audiem. Tika izslēgti ar slimnīcas vidi saistāmie un to metabolīti – metanols, etanols, 2-propanols, sevoflurāns, heksafluoroisopropanols, kā arī savienojumi, kas sastopami <20% visu paraugu. Pēc izslēgšanas tālāk analizēja 32 VOCs. To noteikšanu un kvantificēšanu raksturojošie parametri ir atspoguļoti 59. tabulā.

59. tabula. Gaistošo organisko savienojumu noteikšanu un kvantificēšanu raksturojošie parametri

VOC	Audzēja audi		Normāli audi		p 1	p 2	p 3
	n _d (n _q)	Intervāls (mediāna), pmol	n _d (n _q)	Intervāls (mediāna), pmol			
acetaldehīds	41 (41)	515–4200 (1130)	41 (41)	360– 12500 (1200)	n.s.	n.s.	n.s.
metānetiols	41 (41)	4–470 (33)	41 (41)	6,6–250 (32)	n.s.	n.s.	n.s.
2-metil-1-propēns	41 (41)	10–2060 (27)	40 (40)	11–3250 (31)	n.s.	n.s.	0,029

59. tabulas turpinājums

acetonitrils	30 (30)	3,7–110 (7,2)	41 (34)	3,7– 78,7 (6,9)	n.s.	5,9x10 ⁻⁷	n.s.
n-propanāls	40 (40)	0,8–16,6 (2,2)	39 (39)	0,9– 8,3 (2,6)	n.s.	n.s.	n.s.
acetons	41 (41)	n.q	n.q	n.q.	-	-	-
oglekļa disulfīds	41 (41)	0,7–260 (17,2)	41 (41)	0,5–68 (4,2)	1,7x 10 ⁻³	n.s.	n.s.
dimetilsulfīds	39 (39)	0,05–8,0 (0,66)	39 (39)	0,2– 8,0 (0,88)	0,02 23	n.s.	n.s.
2-propēnnitrils	41 (20)	0,11–1,8 (0,3)	39 (18)	0,11– 1,5 (0,17)	n.s.	n.s.	0.04 1
izoprēns	41 (41)	0,22–15,7 (1,3)	41 (41)	0,64– 15,7 (2,1)	6,9x 10 ⁻⁴	n.s.	n.s.
n-pentāns	40 (36)	1.0–57 (2,5)	41 (34)	0,9– 10,6 (2,3)	n.s.	n.s.	n.s.
2-butanons	41 (41)	5,5–246 (38)	41 (41)	6,9– 150 (32)	n.s.	n.s.	n.s.
etilacetāts	40 (40)	0,3–13,5 (1,5)	40 (37)	0,4– 167 (2,2)	n.s.	n.s.	n.s.
n-heksāns	29 (21)	0,16–34,5 (0,68)	32 (30)	0,16– 4,4 (0,46)	n.s.	n.s.	n.s.
benzēns	41 (35)	0,21–2,1 (0,43)	37 (37)	0,22– 2,0 (0,55)	n.s.	n.s.	n.s.
3-metil-2- butanons	41 (40)	0,15–5,5 (0,62)	40 (37)	0,15– 2,4 (0,53)	5,3x 10 ⁻⁴	n.s.	n.s.

59. tabulas turpinājums

2-pentanons	41 (41)	0,4–62 (1,7)	41 (41)	0,51– 5,9 (1,4)	7×10^{-3}	n.s.	n.s.
pirols	41 (41)	10,6–242 (27)	41 (41)	10,3– 229 (24)	n.s.	n.s.	0,01 2
acetamīds	34 (34)	17–1740 (66)	32 (32)	20,5– 696 (66)	n.s.	n.s.	n.s.
piridīns	41 (41)	0,62–685 (7,7)	41 (41)	0,58– 135 (3,0)	$1,7 \times 10^{-4}$	$1,8 \times 10^{-3}$	n.s.
1-metilpirols	12 (9)	0,74–5,0 (1,5)	12 (4)	0,62– 1,6 (1,3)	n.s.	n.s.	n.s.
n-heptāns	24 (9)	0,4–22 (0,66)	28 (11)	0,48– 2,7 (0,74)	n.s.	n.s.	n.s.
N,N-dimetilacet- amīds	33 (33)	10–463 (31)	37 (37)	5,5– 171 (31)	n.s.	n.s.	n.s.
toluēns	14 (8)	0,55–0,8 (0,6)	15 (8)	0,56– 4,6 (0,7)	n.s.	0,033	n.s.
furfurāls	41 (41)	0,33–5,4 (0,72)	41 (41)	0,28– 3,43 (0,82)	n.s.	n.s.	n.s.
3-metilpiridīns	29 (29)	5,7–224 (21)	25 (25)	3,5– 263 (17)	n.s.	$4,7 \times 10^{-5}$	n.s.
γ-butirlaktāns	40 (40)	7,3–256 (40)	41 (41)	9,7– 277 (48,5)	$4,3 \times 10^{-3}$	n.s.	n.s.
n-oktāns	41 (38)	0,14–78 (0,6)	41 (34)	0,16– 10,3 (0,93)	n.s.	n.s.	n.s.
p-ksilēns	32 (27)	0,33–0,78 (0,44)	29 (25)	0,32– 1,49 (0,47)	n.s.	n.s.	n.s.

59. tabulas turpinājums

benzonitrils	38 (38)	0,97–7,7 (2,1)	39 (39)	0,71– 10,1 (1,84)	n.s.	n.s.	n.s.
D-limonēns	31 (12)	0,95–1,63 (1,1)	30 (7)	0,88– 2,76 (1,2)	n.s.	n.s.	n.s.
benzamīds	27 (27)	8,6–956 (42)	27 (27)	4.9– 364 (44.5)	n.s.	n.s.	n.s.

VOC – gaistošais organiskais savienojums; n_d – noteikšanas (nekalibrētām vielām to aprēķināja kā standartdeviāciju no pieciem secīgiem mērījumiem, bez audu parauga, reizinot ar 2.34³⁴¹) un n_q kvantificēšana incidences, pmol; p 1 vērtība (*Wilcoxon test*); p 2 vērtība (ANOVA) smēķēšana; p 3 vērtība (ANOVA) *H.pylori*; n.s. – nav nozīmīga.

Literatūras pārskats par identificētajiem VOCs un to iespējamo izcelsmi organismā apkopots 60. tabulā.

60. tabula. Literatūras pārskats par identificētajiem VOCs un to iespējamo izcelsmi organismā

VOC	Iespējamā izcelsme cilvēka organismā
acetaldehīds	1. sistēmiska etanola oksidācija, ko veic alkohola dehidrogenāzes (ADHs) ³⁴² ; 2. bakteriāla etanola oksidācija, ko veic ADHs ³⁴³
metānetiols	1. sistēmiska metionīna metabolisms, ko veic L-metionīn γ liāze; 2. sistēmiska H ₂ S metilēšana, ko veic tiol-s-metiltransferāze ³⁴⁴ ; 3. bakteriāls metionīna metabolisms (piem., <i>H.pylori</i>) ³⁴⁵
2-metil-1-propēns	mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ²⁴¹
acetonitrils	smēķēšana ³⁴⁶
n-propanāls	1. endogēni 1-propanol oksidācija, ko veic ADHs ³⁴⁷ ; 2. diēta
acetons	1. acetil-CoA endogēna dekarboksilācija ³⁴⁸ 2. endogēna 2-propanola oksidācija ³⁴⁷ 3. diēta
oglekļa disulfīds	1. ekspozīcija vidē, darba vietā ³⁴⁹ , 2. mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ³⁵⁰
dimetilsulfīds	metānetiols metilācijas procesā, ko veic tiol s-metiltransferāze ³⁴³

60. tabulas turpinājums

2-propēnitriils	1. smēķēšana; 2. ekspozīcija vidē, darba vietā ³⁵¹ ,
izoprēns	1. endogēni veido dimetilalilfosfotāze – DMAPP ³⁵² ; 2. mikroorganismos DMAPP, izoprēna sintāzē ³⁵³
n-pentāns	1. ω3 un ω6 taukskābju peroksidācija ³⁵⁴ ; 2. mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ²⁴¹
2-butanons	1. endogēni 2-butanola oksidācijā ³⁴² , 2. mikroorganismi ³⁵⁵ , 3. vides ekspozīcija
etilacetāts	1. esterifikācijas reakcijā, kurā iesaistīts etanols un acetskābe ²⁴¹ ; 2. diēta
n-heksāns	1. vides ekspozīcija, 2. mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ²⁴¹
benzēns	1. vides ekspozīcija ³⁵⁶ , 2. smēķēšana ³⁵⁷ , 3. mikroorganismi ^{241,353}
3-metil-2-butanons	1. endogēni 3-metil-2-butanol oksidācijā ³⁴² , 2. mikroorganismi ³⁵³
2-pentanons	1. endogēni 2-pentanola oksidācija ³⁴² , 2. mikroorganismi ³⁵⁵ , 3. kapronskābes β-oksidācija ³⁵⁸ , 4. vides ekspozīcija
pirols	1. diēta, 2. mikroorganismi ³⁵⁹
acetamīds	vides ekspozīcija
piridīns	1. vides ekspozīcija, 2. smēķēšana ³⁶⁰
1-metilpirols	diēta
n-heptāns	1. vides ekspozīcija, 2. mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ³⁵⁹
N,N-dimetilacetamīds	vides ekspozīcija
toluēns	1. vides ekspozīcija ³⁵⁶ , 2. smēķēšana ³⁵⁷ , 3. mikroorganismi ^{241,353}
furfurāls	1. vides ekspozīcija, 2. diēta
3-metilpiridīns	1. vides ekspozīcija, 2. smēķēšana ³⁶⁰
γ-butirlaktāns	1. endogēni no aminosviestskābes vai 1,4-butanediola ³⁶¹ , 2. eksogēns perorālo fluorpirimidīnu metabolīts ³⁶²

60. tabulas turpinājums

n-oktāns	1. vides ekspozīcija, 2. mikroorganismi (piem., <i>H.pylori</i>) ³⁵⁹
p-ksilēns	1. vides ekspozīcija ³⁵⁶ , 2. smēķēšana ³⁵⁷ , 3. mikroorganismi ^{241,353}
benzonitrils	-
D-limonēns	diēta
benzamīds	-

Tā kā veselo un audzēju audu paraugi tika ņemti no viena pacienta, tad abos no tiem bija vienāda – vides, diētas, lietoto medikamentu ietekme uz VOCs. Divas no noteikto VOCs dominējošām vielu klasēm bija ogļūdeņraži (n=6) un heterocikliski savienojumi (n=5). No pārējiem savienojumiem 4 bija ketoni, 3 gaistošie sēra savienojumi, 3 nitrili, 3 amīdi, 3 aromātiskie ogļūdeņraži, 3 aldehīdi, 1 esteris un 1 terpēns. Vienpadsmit savienojumus izdalīja visi audi (acetaldehīds, metānetiols, acetons, oglekļa disulfīds, izoprēns, 2-butanons, 2-pentanons, pirols, piridīns, furfurāls un n-oktāns).

Kvantitatīvi izvērtēt varēja 22 no visiem savienojumiem (69%), atlikušajiem to neizdevās veikt, jo nebija pieejamas tīrās substances kalibrēšanai vai bija grūtības pagatavot to drošus, ticamus references maisījumus. Acetons tika noteikts slēgtā telpā virs visiem audiem, tomēr to kvantitatīvi izvērtēt nebija iespējams, jo tā signāls pārsniedza masu spektrometra dinamisko detekcijas diapazonu.

Noteikto VOCs koncentrāciju mediānas variēja no 0,17 pmol (2-propēnnitrilam) līdz 38 pmol (2-butanonam). Pusei no kvantitatīvi izvērtētajiem savienojumiem emisija bija < 1 pmol. Augstākie mediānie līmeņi bija 2-butanonam – 38 pmol audzēja un 34 pmol normālos audos un oglekļa disulfīdam – 19,9 pmol audzēja audos.

VOCs emisijas salīdzināšanai audzēja un veselajos audos izmantoja *Wilcoxon signed rank* testu, p vērtība < 0.05 tika uzskatīta par nozīmīgu. VOCs, kuri nebija kalibrēti, ar *Wilcoxon signed rank* testu izvērtēja pīķu laukumus.

Četru VOCs emisija bija nozīmīgi augstāka telpā virs audzēja (oglekļa disulfīds, piridīns, 3-metil-2-butanons un 2-pentanons), bet trīs bija augstākā koncentrācijā virs veselajiem audiem (izoprēns, γ -butirolaktons un dimetilsulfīds). ANOVA tests tika izmantots, analizējot normālo audu paraugus, lai izvērtētu to asociāciju ar smēķēšanu un *H.pylori* (p < 0,05 tika uzskatīta par nozīmīgu). Tika novērota trīs VOCs asociācija ar *H.pylori* atradni (2-metil-1-propēns, 2-propēnnitrils un pirols) un četru ar smēķēšanu (acetonitrils, piridīns, toluēns un 3-metilpiridīns). Dati apkopoti 61. tabulā.

61. tabula. Pētījumā aprakstītās gaistošo organisko savienojumu asociācijas

	VOCs
Telpā virs audzēju audiem	Augstākā koncentrācijā: oglekļa disulfīds, piridīns, 3-metil-2-butanons, 2-pentanons
Telpā virs normāliem audiem	Augstākā koncentrācijā: izoprēns, γ -butirolaktons, dimetilsulfīds
Asociācija ar <i>H. pylori</i> atradni	2-metil-1-propēns, 2-propēnnitrils, pirols
Asociācija ar smēķēšanu	Acetonitrils, piridīns, toluēns, 3-metilpiridīns

ANOVA tests tika izmantots, analizējot normālo audu paraugus, lai izvērtētu to asociāciju ar smēķēšanu un *H.pylori* ($p < 0,05$ tika uzskatīta par nozīmīgu). Tika novērota trīs VOCs asociācija ar *H.pylori* atradni (2-metil-1-propēns, 2-propēnnitrils un pirols) un četru ar smēķēšanu (acetonitrils, piridīns, toluēns un 3-metilpiridīns).

Normālo audu un audzēja audu HS-NTE-GC-MS noteikto VOCs grupas un literatūras dati:

1) Ketoni. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti četri ketoni (acetons, 2-butanons, 2-pentanons un 3-metil-2-butanons). Visaugstākajā koncentrācijā novēroja acetonu, kuru kvantitatīvi izvērtēt nebija iespējams, jo tā signāls pārsniedza masu spektrometra dinamisko detekcijas diapazonu. Acetons ir organismā producēts VOC, kurš lielā daudzumā atrodams izelpotajā gaisā^{313,348}, asinīs^{313,363} un urīnā³⁶⁴. Audu pētījumos ir minēti vairāki procesi, kuros organismā veidojas acetons: endogēna acil-CoA dekarboksilācija³⁴⁸, 2-propanola metabolisms, kurā piedalās alkohola dehidrogenāzes (ADHs)³⁴⁷ un diēta. Slimnīcās 2-propanols ir atrodams dezinfekcijas līdzekļu sastāvā, no tā varētu būt veidojusies daļa acetona. Salīdzinājumā ar acetonu citi ketoni bija nosakāmi ievērojami zemākos daudzumos. To veidošanās audos var tikt skaidrota ar: a) sekundāro spirtu oksidācijas procesu, kuru nodrošina alkohola dehidrogenāzes (ADHs) un citohroms p450 (CYP2E1) un b) taukskābju β -oksidāciju. ADHs ir enzīmi, kuri pārsvarā veic etanola metabolismu, bet tās spēj arī oksidēt garu ķēžu, cikliskus un sekundāros spirtus³⁴². Piemēram, 2-pentanons var veidoties no 2-pentanola; 2-butanons no 2-butanola; 3-metil-2-butanons no 3-metil-2-butanola.

Sekundāro spirtu izcelsme nav pilnībā skaidra, tie var veidoties n-alkānu oksidācijas procesā, kurus katalizē citohroma p450 (1A2, 2B6 un 2E1) enzīmi³⁶⁵, mikroorganismu metabolismā un būt uzņemti ar diētu. Pētījumos ir novērota arī ADHs (IV klases izoenzīma līmenis bija 47% augstāks serumā kā kontroles grupas pacientiem³⁶⁶, kā arī aprakstīta IV klases izoenzīmu palielināts daudzums un aktivitāte audzēju audos³⁶⁷ un ADH gēnu prognostiskā nozīme³⁶⁸) daudzums KV pacientiem, kas varētu izskaidrot atšķirības 2-pentanona un 3-metil-2-butanona emisijā. Ketoni veidojas arī taukskābju β -oksidācijas procesā (piemēram, 3-heptanons no 2-propil pentanonskābes³⁶⁹ un 2-heptanons un 4-heptanons no 2-etilheksanonskābes³⁷⁰). Buszewski *et al.* arī aprakstīja acetona, 2-pentanona un 2-butanona emisiju no kuņģa audzēja un veseliem audiem²⁴¹. Virs cilvēka kuņģa audzēja audu kultūras (MKV-803) arī ir aprakstīta 2-butanona emisija²⁴⁰. Dažos pētījumos 2-butanons ir dēvēts arī par kuņģa un olnīcu audzēju potenciālo marķieri^{188,315}.

Literatūrā ir aprakstīta ketonu veidošanās kuņģa mikroorganismu (pastāvīgo un tranzitoro) metabolajos procesos, piemēram, ketonus producē *Pseudomonas aeruginosa*³⁵³, 2-pentanonu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*³⁵⁵; 2-butanonu *Streptococcus pneumonia*, *Mycobacterium avium*^{355,371}.

2) Oglūdeņraži. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti seši ogļūdeņraži: izoprēns, n-pentāns, n-heksāns, n-heptāns, n-oktāns un 2-metil-1-propēns. Izoprēnu emitē cilvēki³⁵², dzīvnieki³⁷², baktērijas³⁷³ un augi³⁷⁴. Cilvēka organismā to veido dimetilalilfosfotāze – DMAPP³⁵²; bet mikroorganismos DMAPP izoprēna sintāze³⁵³. Izoprēns izelpā tiek aprakstīts, kā jūtīgs, un ne-invazīvs slimību indikators, tai skaitā kuņģa²³⁰ un plaušu vēža³⁷⁵. Literatūrā ir apraksti arī par izoprēna veidošanos baktērijās – *Pseudomonas aeruginosa*^{353,355} un *Mycobacterium avium*³⁵⁹, bet tās standartapstākļos nekolonizē cilvēku kuņģi. N-pentāns veidojas organismā oksidatīvā stresa laikā no ω3 un ω6 taukskābēm peroksidācijas procesā^{354,376} ir aprakstīta emisija no *H. pylori*^{241,377} un *Mycobacterium avium*³⁴⁴. N-pentāns, n-heptāns, n-oktāns ir aprakstīti kā potenciālie gaistošie savienojumi plaušu vēža noteikšanā^{251,285}.

3) Gaistošie sēra savienojumi. Literatūrā aprakstīta gaistošo sēra savienojumu veidošanās organismā sēru saturošu aminoskābju (metionīna un cisteīna) vielmaiņas procesā³⁴⁴. Pētījumā noteiktie bija trīs no tiem – dimetilsulfīds, oglekļa disulfīds un metānetiols. Dimetilsulfīds organismā veidojas metānetiola metilācijas procesā, ko veic tiol-s-metiltransferāze³⁴³.

Oglekļa disulfīda veidošanās aprakstīta – ekspozīcija vidē, darba vietā³⁴⁹ un to producē mikroorganismi, piemēram, *H.pylori*³⁵⁰. Šo gaistošo savienojumu augstākā daudzumā virs ļaundabīgiem audiem aprakstījis arī Buszewski *et al.*²⁴¹.

Metānetiols veidojas sistēmiskā metionīna metabolismā, ko veic L-metionīna γ liāze; sistēmiskā H₂S metilēšana, ko veic tiol-s-metiltransferāze³⁴⁴; un baktēriju metionīna metabolismā – *H.pylori*³⁴⁵, *Streptococcus pneumonia* un *Haemophilus influenza*³⁵⁵.

4) Aromātiskie ogļūdeņraži. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti trīs – benzēns, toluēns un p-ksilēns. To atrašanos cilvēka organismā skaidro ar vides ekspozīciju cigarešu dūmiem vai smēķēšanu. Papildus vidē savienojami atrodami arī benzīnā, dīzelī un šķīdinātājos, detergentos, pesticīdos, krāsās un adhezīvos pārklājumos³⁵⁶. Literatūrā ir aprakstīta palielināta šo ogļūdeņražu emisija izelpā, asinīs un urīnā^{357,378,379}. Cigarešu smēķēšana tiek uzskatīta par primāro aromātisko ogļūdeņražu avotu organismā. Veiktajā pētījumā tika atrasta toluēna asociācija ar smēķēšanu. Turklāt visus trīs savienojumus emitē arī patogēni *H.pylori*²⁴¹, *Pseudomonas aeruginosa*³⁵³ un *Mycobacterium avium*³⁵⁹.

5) Aldehīdi. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti trīs – acetaldehīds, furfurāls, n-propanāls. Acetaldehīds organismā veidojas sistēmiskā etanola oksidācijā, ko veic alkohola dehidrogenāzes³⁴². Tam piemīt mutagēnas un karcinogēnas īpašības (piesaistās pie DNS, radot sintēzes un reparācijas traucējumus, kā arī šūnas olbaltumvielām, radot to funkcionālus traucējumus)³⁸⁰. Aldehīd-dehidrogenāžu paaugstināts līmenis ir aprakstīts KV pacientiem³⁶⁶.

Veiktajā pētījumā atšķirība acetaldehīdu līmenī virs veselajiem audiem un audzēja netika atrasta. Acetaldehīdu veido arī vairākas baktērijas, oksidējot etanolu, dažas no tām – *Neisseria sp*, *Rothia sp*, *Streptococcus salivarius*³⁸¹, *Escherichia coli* un *H. pylori*³⁸².

Furfurāls tā klātbūtni skaidro ar vides ekspozīciju un diētu. Organismā furfurāls ātri metabolizējas un tiek izvadīts ar urīnu. Šo VOC ir aprakstījuši kā potenciālu KV marķieri²³⁰. Literatūrā aprakstīta aldehīdu veidošanās lipīdu peroksidācijas procesā³⁸³.

N-propanāla izcesme tiek aprakstīta – endogēni 1-propanol oksidācijas procesā, ko veic ADHs³⁴⁷ un diēta.

N-propanāls un acetaldehīds sastopams arī pēc ekspozīcijas cigarešu dūmiem un smēķēšanas^{383,384}, tomēr veiktajā pētījumā netika atrasta to asociācija ar smēķēšanu.

6) Nitrili. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti trīs – acetonitrils, benzonitrils, 2-propēnnitrils. Organismā nav zināmu metabolo ceļu, kuros veidotos nitrili, tādēļ to izcelsme, visticamāk, ir eksogēna. Acetonitrils dabā veidojas biomasas degšanas procesā³⁸⁵, cilvēku organismā tas ir atrodams smēķētājiem^{379,386}. To eksogēno izcelsmi apstiprina apstākļi, ka veiktajā pētījumā 2-propēnnitrila atradei bija vērojama asociācija ar *H.pylori* un acetonitrilam ar smēķēšanu.

7) Heterocikliski savienojumi. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikti pieci – pirols, 1-metilpirols, γ -butirolaktons, piridīns un 3-metilpiridīns. Pirola gredzens ir atrodams hemoglobīna, mioglobīna un B12 vitamīna sastāvā.

Pirols un 1-metilpirols ir normā sastopami cilvēka urīnā^{364,387}. Eksogēni pirols ir atrodams vairākos dzērienos – kafijā, tējā, alū; termiski apstrādātā gaļā – vārītā, ceptā³⁸⁷. Ir aprakstīta arī tā emisija cilvēka plaušu sūnu līnijās²⁴⁹ un dažās baktērijās³⁵⁹.

γ -butirolaktons veidojas cilvēka organismā un ir atrodams plazmā^{362,388}, izelpā^{313,378} un ādas izdalīto VOCs analīzē³⁸⁹. Medikamentu metabolisma procesā tas veidojas no perorāliem fluoropirimidīniem^{362,388}. Piridīns un tā derivāts 3-metilpiridīns, izcelsme tiek skaidrota ar ārējo faktoru ietekmi – diēta un vides ekspozīcija. Tie tiek absorbēti gastrointestinālā traktā, caur plaušām un ādu un izvadīti ar urīnu, fēcēm, ādu un plaušām. Daudzi piridīni ir atrodami cigarešu dūmos³⁶⁰. Veiktajā pētījumā piridīnu emisija bija nozīmīgi augstāka no audzēja, salīdzinot ar veselajiem audiem. Līdzīgi rezultāti ir aprakstīti arī plaušu vēža pacientu audu analīzē²⁸⁵.

8) Esteri un amīdi. Pētījumā slēgtā telpā virs audiem tika noteikts 1 esters (etilacetāts) un 3 amīdi (acetamīds, dimetilacetamīds, benzamīds). Etilacetāts veidojas etanola un acetskābes esterifikācijas reakcijā, no citiem avotiem minami ir – diēta un vides ekspozīcija. Šis savienojums ir aprakstīts kā potenciāls kolorektālā vēža biomarķieris³⁹⁰ un viens no VOCs, kas noteikts virs kultivētām krūts vēža šūnām³⁹¹. Acetamīds un dimetilacetamīds tiek izmantoti kā šķīdinātāji, kā arī medikamentu un plastikāta iepakojumu ražošanā. Organismā to absorbcija notiek caur gastrointestinālo traktu, plaušām, ādu. Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka žurku mikroflora acetamīdu veido metronidazola metabolisma procesa laikā³⁹².

Benzamīda izcelsme izelpā endogēnu vai eksogēnu mehānismu rezultātā nav skaidra un aprakstīta literatūrā.

3.2. Pacientu izelpā noteiktie gaistošie organiskie savienojumi

3.2.1. Pacientu klīniskais raksturojums

Izelpas pētījumā piedalījās 41 KV pacients un 83 kontroles grupas dalībnieki, kopā 124. Vidējais vecuma KV pacientu grupā bija 61 (SD±14), bet kontroles grupā 50 (SD±10). Sadalījumā pa dzimumiem 44,3% bija vīrieši (n=55), 55,7% sievietes (n=69). Smēķētāji kopējā grupā bija 25% (n=31). Pacientu KMI bija normāls 51,6% (n=64). Medikamentus ikdienā lietoja 75% KV pacientu un 49% kontroles grupas pacientu. Pacientu klīnisko parametru raksturojums apkopots 62. tabulā.

62. tabula. Pacientu klīnisko datu raksturojums

Grupa	Skaitis	Vidējais vecums, gadi ±SD	Dzimums (vīrieši: sievietēm)	Smēķētāji: nesmēķētājiem (smēķētāji procentos)	KMI (normāls svars: palielināts svars)	Pacienti, kuri lietoja medikamentus *
Kontroles	83	50 ± 10	31: 52	19: 64 (23%)	41: 42	49%
Kuņģa vēža pacienti	41	61 ± 14	24: 17	12: 29 (29%)	23: 18	75%

SD – standartdeviācija; * procentuāli norādīts dalībnieku skaits, kuri pēdējā mēneša laikā lietojuši medikamentus hronisku un akūtu slimību ārstēšanā.

Salīdzinot KV un kontroles grupas dalībnieku klīniskos raksturlielumus, statistiski nozīmīgi atšķirās sadalījums pa dzimumiem (kontroles grupā vairāk sieviešu, bet pacientu vidū – vīriešu, $p < 0,05$) un lietoto medikamentu ziņā (KV pacientu grupā, pēdējā mēneša laikā tie bija lietoti nozīmīgi biežāk, $p < 0,05$). Grupas neatšķirās pēc vidējā vecuma, smēķēšanas statusa un KMI ($p > 0,05$).

3.2.2. Sensoru nanodaļiņu bloku analīze

Sensoru nanodaļiņu bloku analīzes metode spēja atšķirt KV pacientus no kontroles grupas dalībniekiem diskriminējošā faktora analīzes (DFA) modelis modeļa izveidē (nejaušā veidā iekļāva 75% dalībnieku) un validācijas grupā (“aklie paraugi” atlikušie 25%) parādīta 63. tabulā.

63. tabula. Rādītāju izvērtējums diskriminējošā faktora analīzes modelī un validācijas grupā

Salīdzinājums treniņa grupā	DFA modelis			Validācijas grupa*		
	Jūtība (%)	Specifiskums (%)	Precizitāte (%)	Jūtība (%)	Specifiskums (%)	Precizitāte (%)
kontroles vs kuņģa vēža pacienti (90/34)	97,9	95	91	91	99	96

* validācijas grupā izmantoja k-fold analīzi.

Vecumam, dzimumam, smēķēšanai, ĶMI, medikamentu lietošanai atklāja nebija statistiski nozīmīgas ietekmes uz rezultātiem (visiem $p > 0,05$).

Pētījumā tika izmantotas zelta nanodaļiņas, kas savienotas ar 13 dažādiem ligandiem. No tiem trim novēroja palielinātu afinitāti KV pacientu izdalīto VOCs uztveršanā. Organiskie ligandi, kas tika izmantoti veidošanā bija 2-nitro-4-trifluoro-metilbenzēniols (B226), decanetiols (B209), dibutil disulfīds (B224). Izvērtēts analizējot AUC un delta no vidējās rezistences, kas noteikta pīķa brīdī.

3.2.2. GC-MS

Tiešsaistes režīmā ar PTR-MS tika monitorēti VOCs (šī metode var noteikt to masas un lādiņa attiecību, bet nevar identificēt), kuru noteikšanai izmantoja GC-MS.

GC-MS metode atklāja 170 dažādus VOCs izmeklētajos izelpas paraugos. No tiem 15 statistiski ticami atšķīrās KV un kontroles pacientu grupās ($p < 0,05$). Dati parādīti 64. tabulā.

64. tabula. VOCs salīdzinājums kuņģa vēža un kontroles grupās, noteikts ar GC-MS metodi

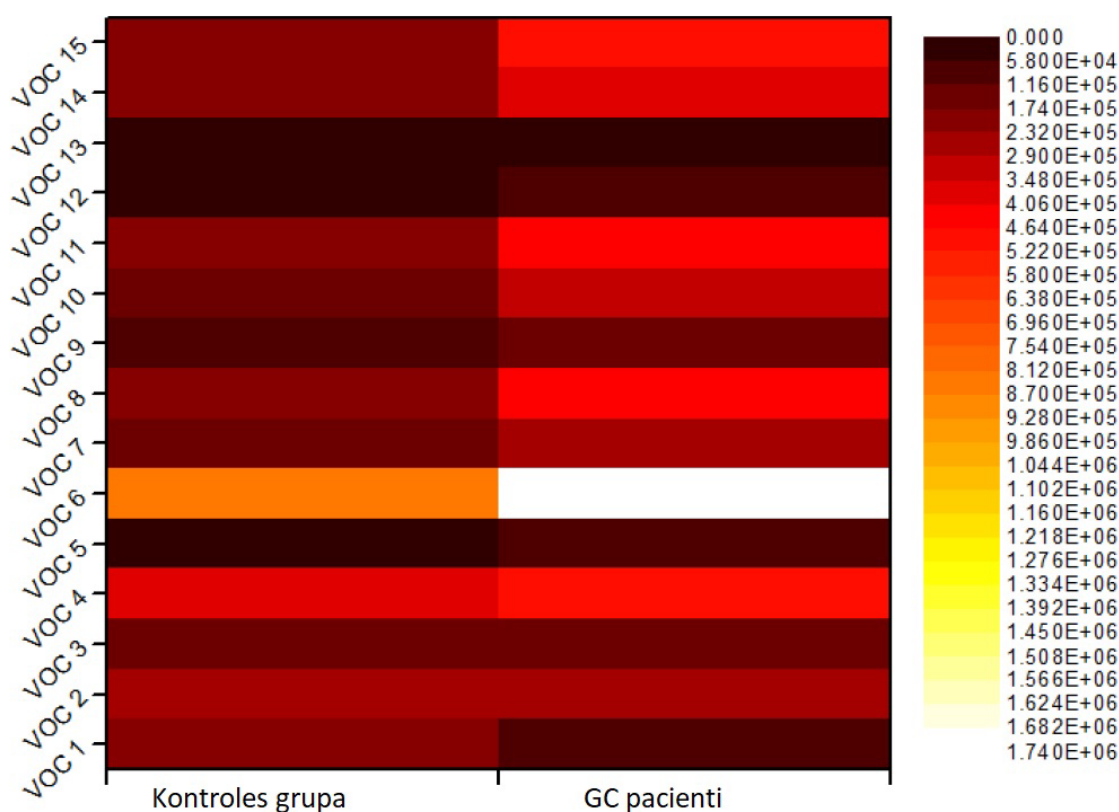
Nr.	VOC	RT (min)	m/z	Vidējais daudzums $\times 10^5$		p (kontrole vs KV)
				Kontrole	KV	
1.	etanols	2,51	31	2,17	1,14	0,0064
2.	2-metil-1-butanols	3,88	41	2,71	2,5	0,0023
3.	2-metil-1-pentēns	4,98	41	1,57	1,3	<0,0001
4.	1,3,5,7- ciklooktetrāns	20,44	104	3,8	5,09	0,0016
5.	heksāns	22,33	57	0,45	1,07	0,0108
6.	2,2,3-trimetilbutāns	24,03	57	8,61	16,8	0,0139
7.	2,5-dimetilheptāns	24,63	57	1,19	2,78	0,0091
8.	4-metil-1-heksāns	24,7	57	1,8	4,08	0,0057
9.	4-metiltridekāns	24,43	43	0,58	1,46	0,0027

64. tabulas turpinājums

10.	2-metildekāns	25,54	43	1,48	3,00	0,0134
11.	izobutiloctilester-oksālskābe	27,32	57	2,05	4,15	0,0066
12.	2,6-di-t-butil-4-2,3,5,6 detetrahidrociklons	44,28	219	0,44	0,63	0,0119
13.	2-butoksietanols*	21,84	57	0,23	0,54	0,0238
14.	heksadekāns*	28,84	57	1,85	3,54	0,0409
15.	alfa metilstirēns*	25,11	118	2,58	5,03	0,0219

VOC – gaistošais izelpas marķieris, RT – aiztures laiks, m/z – masa pret lādiņu, KV – kuņģa vēzis, p vērtība kontrole vs KV aprēķināta ar Vilkoksona testu. (*) atzīmēti iepriekš literatūrā aprakstīti VOCs KV pacientiem.

Neviens no VOCs marķieriem izolēti nevar tikt izmantots, lai statistiski ticami atšķirtu KV no kontroles grupas, bet tas iespējams, ja analizē visu 15 VOCs kombināciju (shematiski parādīts 50. attēlā). Skala parāda VOCs daudzumu (koncentrāciju, ppb). Analizējot katru dienu ņemtus kontroles paraugus, slimnīcas gaisa ietekme uz VOCs sastāvu tika atzīta par nenozīmīgu.



50. attēls. VOCs vidējā daudzuma shematisks attēlojums kuņģa vēža un kontroles grupās

3.3. Klasifikācijas modeļa tapšana nanodaļiņu sensoru signālu analīzei

Lēmumu koka izveidē visu sensoru iekļaušana nebija obligāta. Viens no RIPPER likumu algoritma piemēriem: ja ($S34 \leq 0,997$) un ($S21 \geq 0,9996$), tad audzēja diagnoze = patiesa; ja ($S16 \leq 0,9993$) un ($S29 \geq 0,998$) un ($S6 \leq 0,9989$), tad audzēja diagnoze = patiesa; ja ($S34 \leq 0,997$) un ($S40 \geq 0,997358$), tad diagnoze audzējs = patiesa; visos citos gadījumos audzēja diagnoze = nepatiesa. Apzīmējumi: S – sensors, skaitlis – sensora numurs no 1 līdz 40.

Četriem klasifikācijas algoritmiem: C4.5; CART, RIPPER un Multilayer perceptron (NN), tika ar divu metožu palīdzību (Greedy Search un Correlation-based approach) tika atlasīti pētāmie gaisa paraugi, salīdzināta to precizitāte, specifiskums, jūtība. Rezultāti apkopoti 65. tabulā.

65. tabula. Klasifikācijas algoritmu salīdzinājums

Klasifikācijas algoritms	Greedy Search			Correlation-based approach		
	Precizitāte, %	Jūtīgums, %	Specifiskums, %	Precizitāte, %	Jūtīgums, %	Specifiskums, %
C4.5	71,8	45,7	84,4	70,6	48,1	81,7
CART	72,7	46,9	85,4	73,1	46,9	86,0
RIPPER	71,8	46,9	84,1	73,5	45,7	87,2
Multilayer perceptron (NN)	75,5	66,7	79,9	74,3	64,2	79,3

Kopumā modeļi, izmantojot dažādus sensorus, spēja iegūtu rezultātu ar vienlīdzīgu precizitāti. Papildus pētāmi sensori 8, 16, 17, 30, 34 un 35, jo neirālo tīklu precizitāte, kas tos iekļāva bija visaugstākā 81,2%. Modeļi bija viegli interpretējami, jo izmantoja precīzas datu vērtības.

Diskusija

Darbs veidots trijās savstarpēji saistītās daļās. Pirmajā no tām centāmiešiem papildināt zinātību par informētību un atbalstu dažādiem KV prevencijas pasākumiem. Anketa ietvēra jautājumus par *H. pylori* infekciju un gaistošajiem marķieriem, kurus detalizētāk pētījām tālākās darba daļās. Otrajā daļā analizējām *H. pylori* asociāciju ar smēķēšanu un dzimumu. Aprakstījām arī otra nozīmīgākā infekciozā faktora – EBV asociāciju ar KV un PTGER4, PSCA gēnu polimorfismu. Trešajā daļā ieguvām jaunus datus par gaistošo marķieru potenciālo izmantošanu KV agrīnā diagnostikā.

1. Speciālistu viedokļa apzināšana

Epidemioloģiskiem dati un nākotnes prognozēs liecina, ka pārskatāmā nākotnē KV saglabās nozīmīgu vietu veselības aprūpes problēmu vidū^{1,2,4,6}. Speciālistu aptaujas rezultāti atspoguļoja, ka vairums respondentu 79.8% (n=707) piekrita šim apgalvojumam. Lai to risinātu, Eiropas vēža uzveikšanas plānā 2021. gadā minēta nepieciešamība izvērtēt lietderību paplašināt skrīninga programmas. Speciālistu aptaujā iegūtās atbildes liecināja par atbalstu populācijas KV skrīningam – respondenta pārstāvētajā valstī to pauda 62,2% (n=342); citās valstīs, bet ne mītnes valstī, vēl 27,6% (n=152). Lielākais atbalsts novērots Austrumāzijā, Krievijā, Ukrainā, Baltkrievijā, Latīņamerikā un Karību jūras reģionā. Gastroenterologu un epidemiologu viedoklis par to būtiski neatšķīrās, bet lielākais atbalsts bija vērojams onkologu un citu specialitāšu vidū. Kaut gan nekur rietumu pasaulē nav ieviests organizēts KV skrīnings, vairums speciālistu uzskatīja par nepieciešamību jau šobrīd šādu skrīningu ieviest – vai nu viņu pašu valstī, vai arī valstīs ar augstu KV saslimstību. Tādējādi starptautisko speciālistu viedoklis ir atbalstošs Eiropas Komisijas lēmumiem par KV skrīninga ieviešanu.

Tomēr joprojām trūkst pierādījumu par skrīninga efektivitāti Eiropā, jo līdzšinējie, plašie pētījumi ir noritējuši Āzijas valstīs¹⁷⁸.

Veidojot skrīninga programmas, nozīmīgi ir izvērtēt gan populācijas aptveri, gan metodi, kuru tajā izmantot. Aptaujā respondenti norādīja, ka būtu vēlams ap 64% populācijas dalība skrīningā, kas ir līdzvērtīga Eiropas kvalitātes vadlīnijās ieteiktajiem 65 – 70%, ko izmanto kolorektālā vēža skrīningā³⁹³. Vēlamais metodes specifiskums minēts ~83,6%, jūtība ~82,5%. Šobrīd Dienvidkoreja un Japāna ir vienīgās valstis pasaulē, kurās tiek īstenots populācijas KV skrīnings, izmantojot kuņģa radiogrāfijas vai endoskopijas metodes¹⁸⁵. Tomēr nav pietiekami pierādījumu, lai rekomendētu endoskopisku KV skrīningu Eiropā¹⁷⁶. Attiecībā uz endoskopiju daļa vadlīniju rekomendē izmeklējumu KV populācijas skrīningā tikai valstīs ar augstu saslimstības risku, kur ir apstiprināta izmaksu efektivitāte^{189,190}. Tikmēr citās tiek rekomendēti izdalīt riska grupas, pretrunīgi ir arī kritēriji šo grupu definēšanā^{191,192}. Speciālistu aptaujā, centāmiešiem, noskaidrot, kurai no metodēm būtu piemērotākā, vienādas precizitātes apstākļos, populācijas skrīningā. Atbildes attiecībā uz asins analīzēm, elptestiem, fēcū izmeklējumiem, urīna analīzēm un endoskopiju sadalījās līdzvērtīgi. Atbalsts elptestu izmantošanai, pamatoja mūsu darba grupas pētījuma trešo daļu – gaistošo organisko savienojumu izvērtēšanu KV diagnostikā. Tā ir jauna, daudzsološa metode, kas pētīta vairāku slimību diagnostikā²³², ieskaitot gremošanas trakta audzējus³⁹⁴. Anketa atspoguļoja nozīmīgākos šķēršļus metodes iekļaušanas ikdienas klīniskajā praksē:

nepietiekami klīniskie dati 60.7% (n=280), zema precizitāte 27.8% (n=128), izmaksas 11.5% (n=53). Atbalsts elptestu izmantošanai būtiski neatšķīrās, sadalot respondentus pēc ģeogrāfiskā reģiona, pa specialitātēm un pēc saslimstības. Vienīgā atšķirība bija metodes precizitātes vērtējumā – tā bija augstāka valstīs ar augstu un vidēju HDI. Trūkstošo klīnisko datu papildināšanai bija veidota pētījuma izelpas datu analīzes daļa.

Eiropas audzēju kontroles kvalitātes uzlabošanas vadlīnijās (CanCon) viena no stratēģijām, attiecībā uz KV skrīningu, ir *H. pylori* noteikšana¹⁸⁹. Tā ir saskanīga ar citviet pausto nostāju par nepieciešamību mazināt kancerogēnu ekspozīciju^{12,13,14}. KV attīstība ir stingri asociēta ar *H. pylori* infekciju¹¹⁸⁻¹²¹. Pasaules Veselības organizācija to ir ierindojusi 1. klases kancerogēnu grupā^{160,168}. Pastāv ārkārtīgi lielai atšķirībai *H. pylori* prevalencē dažādās pasaules valstīs^{182,183}, atsevišķās valstīs tā sasniedz ~ 84%. Tādējādi ir aprēķināts, ka aptuveni 35- 40% KV nāves gadījumu varētu tikt novērsti, veicot *H. pylori* eradikāciju¹⁷⁸. Neraugoties uz šiem datiem, anketā apkopotais ekspertu viedoklis par *H. pylori* skrīningu un eradikāciju, kā labu stratēģiju KV mirstības samazināšanā, atbalstu ieguva tikai 44,3% (n=368) respondentu vidū, kas nerasniedz pat pusi no dalībniekiem. Par minētā apgalvojuma patiesumu nebija pārliecināti 31,3% (n=259), bet 24,3% (n=201) to noraidīja. Šie rezultāti ataino situāciju klīniskajā praksē, apstākļos, kad *H. pylori* noteikšana un eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā kā KV preventīva metode tiek rekomendēta gan starptautiskās¹⁸², gan Eiropas vadlīnijas¹⁸³, bet tā nav ieviesta nevienā pasaules valstī. Salīdzinoši dati, kas pakopoja Krievijā medicīnas darbinieku viedokli, parādīja, ka vairāk nekā puse – 61,4% *H. pylori* atradnes gadījumā, būtu gatavi veikt eradikāciju³⁹⁵. Šeit jāatzīmē arī pausto viedokļu atšķirību, Eiropas Padomes sekretariāta un SAPEA¹⁷⁷ ziņojumos – pirmajā rekomendēts *H. pylori* noteikšana valstīs, reģionos ar augstu KV saslimstību un mirstību, bet otrajā attiecīgi – valstīs ar vidēju un augstu KV incidenci. Aptaujas anketa atklāja, ka nozīmīgs atbalsts *H. pylori* noteikšanai un eradikācijai ir vērojams Āzijas valstīs, salīdzinot ar citiem reģioniem. Specialitāšu vidū starp epidemiologiem un gastroenterologiem viedoklis neatšķīrās. Dati neatšķīrās, arī sadalot valstis pēc vecuma standartizētā saslimstības riska.

Aptaujas anketa sniedz ieskatu *H. pylori* noteikšana un eradikācijas nozīmīgākajos šķēršļos. Trīs biežāk minētie bija: 1) nepietiekami literatūras dati, lai atbalstītu šādu pieeju; 2) raizes par rezistences pieaugumu (*H. pylori* un citu mikroorganismu); 3) izmaksas, kas nepieciešamas skrīninga organizēšanai, un terapijas realizēšanai. Respondentu atbildes ir izprotamas literatūras kontekstā. Dati par *H. pylori* rezistences pieaugumu ir pieejami – gan globālā³⁹⁶, gan atsevišķu valstu līmenī³⁹⁷⁻⁴⁰², kas skaidro augsto vērtējumu. Attiecībā uz izmaksām – metaanalīzē aprēķinātās skrīninga un eradikācijas izmaksas bija ~ 1% no izmaksām, kas būtu nepieciešamas KV ārstēšanā, tomēr norādīts, ka aprēķini paredz apstākļus, kad nenotiek reinfekcija (tās risks tiek vērtēts no 1 līdz 11,5%), un nav izvērtēta pacientu līdzestība un antibakteriālās rezistences sekas⁴⁰³. Pētījums Jaunzēlandē augstā riska grupā (valstī, kura aptaujā *H. pylori* skrīningu eradikāciju atbalstīja 28,6%) apstiprināja izmaksu efektivitāti un rosināja to pārbaudīt plašākā populācijā⁴⁰⁴. Iegūtajiem datiem būtiska loma šī brīža situācijā, kad Eiropas Komisija vērtē iespējas ieviest visās Eiropas Savienības valstīs ar augstu un vidēju saslimstību ar kuņģa vēzi (kāda ir Latvija) populācijas līmeņa profilakses programmas. Kā arī projektu izstrādē trūkstošo zināšanu papildināšanai par vajadzībām attiecībā uz masu populācijas un mērķa grupu skrīningu.

Anketā apkopojām viedokļus arī par potenciālo *H. pylori* vakcinācijas lomu KV prevencijā. Vairums pētījuma dalībnieki (56%) atzina, ka būtu gatavi izmantot šādu iespēju, kad būtu pieejami vairāk klīnisko datu. Vakcīnas izveidei industrijā ir pētīta vairākas desmitgades, bet līdz šim, ir publicēts tikai viens III fāzes pētījums. Tajā Ķīnas provincē (Jiangsu) veseliem bērniem vecuma grupā 6 – 15 gadi (n=4464), bez *H. pylori* infekcijas anamnēzē un izmeklēšanas brīdī, tika dotas trīs devas perorālas vakcīnas, kas salīdzināta ar placebo grupu. Vakcīnas efektivitāte sasniedza 71,8% trīs gadu novērošanas periodā, tā tika atzīta par drošu. Secinājumos piebilsts, ka nepieciešams ilgāks laika periods, lai apstiprinātu tās efektivitāti⁴⁰⁵. Pirms vakcinācijas izmantošanas praksē ir nepieciešama papildu testēšana citās populācijās un efektivitātes apstiprināšana ilgtermiņā.

Ar 886 respondentiem šis ir lielākais pētījums, kurš izvērtē KV skrīninga nozīmīgus aspektus un vadlīniju pārzināšanu, ietverot visus pasaules kontinentus un pārstāvot gan klīnicistus, gan akadēmiķus, gan pētniekus. Pie pētījuma trūkumiem jāatzīmē, ka lielāko respondentu daļu veidoja gastroenterologi, tādēļ citu specialitāšu papildus piesaiste, īpaši ģimenes ārstu un internistu, iespējams, sniegtu vērtīgu pienesumu. Jāpiemin, ka pamatā respondenti izvēlējās anketas aizpildīt angļu valodā, kas varētu liecināt par preselektētu speciālistu grupu, kas labi pārzina valodu un ir informēti par starptautiskām vadlīnijām. Tādējādi, lai paplašinātu aptveri un iegūtu vairāku praktizējošo gastroenterologu atbildes, kuriem angļu valoda varētu sagādāt grūtības, aptaujas anketas ir vēlams veidot vairākās valodās.

2. Riska faktoru izpēte

Smēķēšana un H.pylori infekcija

Līdzšinējo pētījumu dati par smēķēšanu kā KV riska faktoru ir bijuši pretrunīgi. StoP projekts sniedza unikālu iespēju sniegt atbildes uz šo jautājumu, apkopojot daudzu iepriekš veikto pētījumu materiālu.

Viena no pētītajām hipotēzēm attiecībā uz riska faktoriem KV attīstībā bija – pastāv asociācija starp smēķēšanu un *H.pylori* infekciju. Kā analīzes metode tika izmantota datu iekļaušana plašā epidemioloģiskā pētījumā – StoP projektā. Tā pamatojās uz līdzšinējām publikācijām par augstāka *H. pylori* infekcijas prevalenci smēķētājiem^{108–112,406} un pētījumiem, kuros asociācija starp to un infekciju netika atrasta^{111,407,408}. Eiropas vēža uzveikšanas plānā minēta nepieciešamība mazināt kancerogēnu ekspozīciju^{12,13,14}, tostarp smēķējošas populācijas daļu no 25% šobrīd, līdz 5% 2040. gadam.

Līdz šim pieejamajā literatūrā šī bija pirmā *H. pylori* seropozitivitātes un smēķēšanas asociācijas meta-analīze KV un kontroles grupā, kas aptver vairākas populācijas. Pieeja individuālo pētījumu detalizētai informācijai, ļāva labāk izvērtēt vairākus nozīmīgus mainīgos lielumus un iekļaut tos kopīgā analīzē. Tas nebūtu pilnvērtīgi iespējams, ja izmantotu jau publicētus datus^{409,410}.

Pētījumā iekļauto KV un kontroles gadījumu meta-analīze neparādīja vispārēju asociāciju starp smēķēšanas statusu, smēķēšanas ilgumu vai intensitāti un *H. pylori* seropozitivitāti. Daļā pētījumi, kuros tika aprakstīta biežāka *H. pylori* infekcijas sastopamība smēķētājiem^{109–111,411–414}, šīs asociācijas statistiskā nozīme izzuda, kad izvērtējumā tika

ietverts arī sociālekonomiskais stāvoklis^{109,411}. Par tā iespējamajiem skaidrojumiem populācijas pētījumos tiek minēti: nepietiekamas vecāku un indivīda zināšanas vai iespējas īstenot nozīmīgus higiēnas pasākumus (tīrs dzeramais ūdens, kanalizācijas sistēmas pieejamība, roku un vispārējie mazgāšanās paradumi^{11,116,415-418}); cieša indivīdu saskarsme darbā un sadzīvē, kuru nosaka gan kultūras ieradumi, gan ekonomiski apstākļi^{116,415-421}; vairāki bērni ģimenē^{420,421}; veselības aprūpes un *H. pylori* eradikācijas iespēju pieejamība^{422,423}, vairāku infekciju vienlaicīga sastopamība – infekcijas slimību slodze (*H. pylori*, herpesvīrusi, peridontāli patogēni, hepatītu vīrusi⁴¹⁵). Minēto iemeslu dēļ sociālekonomiskais stāvoklis tika ņemts vērā datu korekcijas laikā.

Atsevišķās publikācijās ir norādes uz *H. pylori* seropozitivitātes asociāciju ar izsmēķēto cigarešu skaitu dienā^{424,425}, tomēr arī šis apgalvojums mūsu pētījumā neapstiprinājās.

Pētījumā veiktā metaanalīze papildina līdzšinējās zināšanas par smēķēšanu (ilgumu, intensitāti) un *H. pylori* infekciju, datus korigējot pēc vecuma, dzimuma, sociālekonomiskā statusa, bet neapstiprina asociāciju starp abiem minētajiem faktoriem. Tā ir saskanīga ar citu publikāciju slēdzienu, ka abu faktoru klātbūtne populācijā pārklājas, bet iespaids ir neatkarīgs^{41,44}.

Pētījuma nozīmība ir vairāku atšķirīgu populāciju datu kopīga analīze, apliecinot, ka smēķēšana un *H. pylori* infekcija ir neatkarīgi faktori kuņģa vēža kancerogēneses procesā. Tādējādi sabiedrības izglītošanas un prevencijas programmās būtu jāveido divas atšķirīgas stratēģijas abu izskaušanai. Pētījums netieši iezīmēja trešo virzienu – sociālekonomiskā statusa uzlabošanas lomas izpēti plašos populācijas pētījumos.

Dzimums un *H. pylori* infekcija

Otra no pētītajām hipotēzēm attiecībā uz riska faktoriem KV attīstībā bija – pastāv asociācija starp *H. pylori* infekciju un dzimumu. Lai analizētu asociācijas starp KV riska faktoriem, kā metode tika izmantota datu iekļaušana plašā epidemioloģiskā pētījumā – StoP projektā.

Datu analīze parādīja, ka, korigējot pēc vecuma, sociālekonomiskiem faktoriem un smēķēšanas statusa, vīriešiem bija par 33% lielāka *H. pylori* infekcijas riska varbūtība, bet atbilstošā prevalences varbūtība bija 5% augstāka vīriešiem nekā sievietēm. Iekļautie pētījumi netika īpaši atlasīti, atkarībā no smēķēšanas asociācijas ar *H. pylori* infekciju, to apliecina *funnel* grafiks un *Egger's tests*, kas neieguva datus par objektivitātes trūkumu. Šie rezultāti ir nedaudz augstāki par līdz šim literatūrā aprakstītajām meta-analīzēm (Martel et al. 18 pētījumu apkopojums, korigēti dati pēc vecuma un sociālekonomiskā statusa riska varbūtība par 16% lielāka vīriešiem⁴³ un Ibrahim et al. 169 pētījumos riska varbūtība bija par 12% lielāka⁴², tomēr šajā apkopojumā līdzmainīgie būtiski atšķīrās – tikai 54 no tiem dati bija korigēti. Zamani et al., aprakstot *H. pylori* prevalenci pasaulē, vīriešu grupā tā bija 46,3% (95% CI 42,1-50,5) un sievietēm 42,7% (95% CI 39 – 46,5), tomēr dati nebija korigēti pēc vecuma, sociālekonomiskā statusa, smēķēšanas vai ģeogrāfiskā rajona, bet katrā no šīm kategorijām aprēķināti atsevišķi⁴²⁶.

Augstākus OR datus, salīdzinot ar divām lielākajām meta-analīzēm^{42,43}, iespējams skaidrot ar apstākli, ka kontroles grupas dalībnieki bija gan stacionāri (kuriem bija augstāki OR rādījumi), gan populācijas.

Apstākļi, kas ietekmē spēju precīzi noteikt inficētos indivīdus retrospektīvos pētījumos, ir tas, ka, attīstoties audzējam, intestinālai metaplāzijai un atrofijai *H. pylori* izzūd šajos apvidos vai visā kuņģa gļotādā^{118,119}. Izzūdot infekcijai, samazinās cirkulējošo anti-*H.pylori* antivielu daudzums, līdz ar to kuņģa vēža pacienti var būt *H. pylori* seronegatīvi, pat ja pagātnē infekcija ir bijusi. Lai novērstu šo apstākli, izvērtējot *H. pylori* ietekmi KV attīstībā, tiek izmantoti prospektīvi pētījumi, kuros *H. pylori* tiek izvērtēta seroloģiski asins paraugos pirms audzēja attīstības. Diskutējams ir jautājums par to kāds ir optimālais laika periods seroloģisko analīžu veikšanai, pirms KV attīstības¹¹⁸. Divpadsmit prospektīvu pētījumu meta-analīze, kura iekļāva 1 228 KV un 3 406 kontroles, augstāki infekcijas un KV attīstības riska asociācijas rādījumi tika iegūti gadījumos, kad seroloģiskie paraugi ņemti ≥ 10 gadus pirms audzēja attīstības, bet asociācija ir mazāka grupā paraugiem, kas ņemti pirms >15 (atbilstoši risku varbūtība OR ne-kardijas KV grupā <5 gadiem 2,56 (95%CI 1,83-3,57); grupā 10-14,9 gadi 9,56 (95%CI 3,77-24,2), grupā >15 gadi 4,15 (95%CI 2,08-8,29; OR kardijas KV grupā 0,99 95%CI 0,72-1,35). Tika novērota arī zemāka risku varbūtība grupā > 60 gadi. Secinot, ka kopējā *H.pylori* infekcijas un KV attīstības OR ir 2,36 (95% CI 1,98 – 2,81)¹¹⁹. Tā kā pētījumā tika iekļauti retrospektīvi dati, viltus negatīvo *H. pylori* gadījumu skaitu centās mazināt, uzskatot gadījumus, kad tiek noteikta gļotādas atrofija histoloģiski vai pēc seruma pepsinogēnu līmeņa, par *H. pylori* pozitīviem.

Tā kā antivielas pret dažādiem *H. pylori* antigēniem organismā saglabājas atšķirīgu laika periodu, lai uzlabotu diagnostikas precizitāti, pētījumos ir aplūkota arī CagA un VacA antigēnu izvērtēšana. Antivielas pret CagA antigēnu saglabājas organismā ilgāk, nekā standarta virsmas IgG, kas tiek testētas ar ELISA metodi. Tomēr jāpiemin, ka kanceroģenēzes procesā var būt iesaistīti dažādi *H. pylori* štammi, ne tikai CagA pozitīvās baktērijas^{296,297}. Šajā pētījumā apakšgrupās *H. pylori* noteikšanai dominēja ELISA metode, tikai vienā izmantoja *Western Blot* metodi, bet Spānijas pētnieku grupā tika izmantoti multipli seroloģiskie testi (n = 2176 gadījumu kontroles pāri). Izmantotās seroloģiskās metodes spēja noteikt, ka pētījuma dalībniekam dzīves laikā ir bijusi *H. pylori* infekcija, bet nedeja informāciju par šī brīža infekcijas klātesamību.

Pētījumā aprēķinātā par 5% augstāka *H. pylori* infekcijas prevalence vīriešiem, nespēj pilnībā izskaidrot apstākli, ka kuņģa vēzis tiem sastopams ir divas reizes biežāk. Pētījumos par intestināla vēža attīstības kaskādi novērots pakāpenisks vīriešu īpatsvara pieaugums: sākotnēji *H.pylori* asociēta hroniska gastrīta gadījumā sieviešu – vīriešu proporcija ir līdzīga, pakāpeniski pieaug vīriešu skaits, kuriem process progresē līdz atrofijai, intestinālai metaplāzijai un sasniedzot maksimumu glandulāras displāzijas un adenokarcinomas laikā⁴²⁷⁻⁴²⁹. Līdz ar to novērotā ar vecumu pieaugoša dzimuma atšķirības asociācija ar *H. pylori* infekciju skaidrojama ar ilgstošu infekcijas esamību, nevis vēlinu iegūšanu, jo pretējā gadījumā atšķirības parādītos agrāk.

Retāka *H. pylori* sastopamība sievietēm tiek skaidrota ar biežākām vizītēm pie medicīnas profesionāļiem^{430,431}; biežāku antibiotiku lietošanu, citu infekciju

ārstēšanai^{42,430,432,433}; dati par veiksmīgu *H. pylori* eradikāciju atšķiras (tā aprakstīta kā veiksmīgāka sievietēm^{42,434,435}, neatšķiras starp dzimumiem⁴³⁶⁻⁴³⁹, neveiksmīgāka sievietēm^{440,441}); dzimumhormonu ietekmi uz iekaisuma procesu un imūnsistēmu⁴².

Vīriešiem visos ģeogrāfiskajos reģionos novēroja augstāku infekcijas prevalenci, izteiktākā tā bija Eiropā. Ibrahim et al. meta-analīzē neatrada ģeogrāfiskos reģionos atšķirības⁴², Zamani et al. aprakstīja prevalences atšķirības, tomēr tās nebija statistiski nozīmīgas⁴²⁶.

Apkopojot aprēķinātā par 5% augstāka *H. pylori* infekcijas prevalence vīriešiem, nespēj izskaidrot apstākli, ka KV tiem sastopams ir divas reizes biežāk. Ir nepieciešami papildus pētījumi, lai atklātu mehānismus, kā dzimums ietekmē *H. pylori* iegūšanu, persistenci un KV attīstību.

EBV pozitīvo un negatīvo KV pacientu klīniskie, histoloģiskie raksturlielumi un dzīvildze

Trešā no pētītajām hipotēzēm attiecībā uz riska faktoriem KV attīstībā bija – pastāv atšķirība Epstein-Barr vīrusa pozitīvo un negatīvo pacientu grupās klīniskos, histoloģiskos raksturlielumus, kā arī pacientu dzīvildzi.

Līdz šim Latvijā nav bijuši pieejami dati par EBV lomu KV patoģenēzē. Starptautiskā sadarbība ar vadošajiem šīs jomas pārstāvjiem pasaulē (t.sk. ASV Nacionālo Vēža institūtu) ļāva pirmo reizi Latvijā noteikt KV gadījumu īpatsvaru, kas saistāmi ar EBV infekciju. Mūsu veiktais pētījums pierādīja, ka Latvijā EBV pozitīvo KV īpatsvars atbilst kopējām tendencēm pasaulē. Jo īpaši būtiski, ka Latvijā uzkrātais materiāls ļāva radīt nozīmīgu zinātību, raksturojot pacientu dzīvildzi.

Pētījumā iekļautajiem EBV-pozitīvajiem KV pacientiem ar vidējo novērošanas ilgumu 34.3 mēneši, novēroja labākus dzīvildzes rādītājus, salīdzinot ar EBV-negatīviem. Līdzīgi rezultāti ir aprakstīti arī citās publikācijās¹³³⁻¹³⁶. Iemesli, kas nosaka dzīvildzes atšķirības abās minētajās grupās, nav skaidri. Dažas no izvirzītajām hipotēzēm ir: atšķirīga mikrovide audzējā un palielināts limfocītu skaits, kas var realizēt šūnu mediēto citotoksicitāti^{139,140}, lielāks gēnu mutāciju skaits un neo-antigēnu produkcija^{126,141,142} un šūnu paaugstināta jutība pret ķīmijterapijā izmantotiem medikamentiem¹⁴⁷.

Aplūkoto pacientu vidū EBV-pozitīvie KV bija biežāk sastopami vīriešiem, līdzīgi secinājumi ir arī vairumā publikāciju^{132,134,135,141,323,442,443}, tomēr sastopamas arī dažas, kurās atšķirības starp dzimumiem netika novērotas^{444,445}. Vīriešiem ir biežāk sastopamas arī citas EBV asociētas malignitātes: nazofaringeālā carcinoma un Bērķita limfoma. Atšķirības ir mazāk izteiktas, ja salīdzina sievietes pēc-menopauzes vecumā ar vīriešiem, kas varētu norādīt uz sieviešu dzimumhormonu potenciālo aizsargājošo lomu EBV asociētu audzēju attīstībā⁴⁴⁶.

Publikācijās ir aprakstīta biežāka EBV-pozitīvu KV gadījumu sastopamība smēķētāju vidū^{447,448}. Tomēr mūsu pacientu grupā smēķēšanas statusa atšķirības EBV-pozitīviem un EBV-negatīviem KV pacientiem netika atrastas. Plašā pētījumā, kas aplūkoja 2 648 KV pacientus (184 no tiem EBV-pozitīvi), varbūtību attiecība OR starp EBV-pozitivitāti un smēķēšanu bija 2,2 (CI 95% 1,6 – 3,2), kas mazinājās līdz 1,5 (CI 95% 1,0 – 2,3), kad aprēķinos tika ņemti vērā arī citi faktori (piemēram, sociālekonomiskais stāvoklis)⁴⁴⁷. Otrs no minētajiem pētījumiem iekļāva 205 pacientus, smēķētāju prevalence

bija biežāka EBV-pozitīvu pacientu grupā, tomēr atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($p=0,13$)⁴⁴⁸.

Līdzīgi kā citi darbos^{141,442}, arī mūsu pacientu grupā nozīmīgas histoloģiskas atšķirības EBV-pozitīvo un negatīvo KV grupā netika novērotas. Pētījumu rezultāti, kas fokusējas uz histoloģisko izvērtējumu, ir ārkārtīgi atšķirīgi. Ilustrācijai tiks aprakstīti daži no piemēriem. Pēc Lauren klasifikācijas daļa autoru atzīmē EBV-pozitīvu gadījumu īpatsvaru difūzā tipa kuņģa adenokarcinomas pacientiem^{134,444}, bet citi – intestināla tipa (pētījumā, kurā iekļauti 566 KV pacienti, EBV-pozitīvie gadījumu asociācija $p=0,05$ ar intestinālo tipu)¹³⁵. Tiek atzīmēta arī audzēja šūnu zemāka diferenciācijas pakāpe^{134,449-451}. Tomēr jāatzīmē, ka diferenciācijas pakāpes klasifikācija publikācijās mēdz būt atšķirīga, piemēram, kā apraksta Abdiar et al. (dati par 273 KV pacientiem, Japāna), zemu diferencētai karcinomai tika izdalīti divi apakštipi (solīda jeb por1 un ne-solīda jeb por2), un mazā pacientu skaita dēļ apakšgrupās korekts salīdzinājums nebija iespējams⁴⁴⁴. Dažas no audzējam apkārtējo audu izmaiņām ir aprakstītas, kā biežāk sastopamas EBV-pozitīvo audzēju gadījumā, piemēram, atrofisks gastrīts un neliels skaits intestinālas metaplāzijas apvidu⁴⁵². Tomēr analizētajos pacientu datos, atrofijas un intestinālas metaplāzijas sastopamība EBV-pozitīvā un EBV-negatīvā grupās neatšķirās, kas sakrīt ar citas pētnieku grupas secinājumiem⁴⁵³.

Līdzīgi atšķirībai viedokļos par histoloģiskiem raksturlielumiem, tā vērojama arī attiecībā uz audzēja anatomisko lokalizāciju. Daļā publikāciju ir aprakstīta biežāka EBV-pozitīvo audzēju lokalizācija kardiā¹³⁴, vai proksimālās kuņģa daļās¹³⁵, citviet – fundus un ķermeņa apvidos¹⁶⁰, bet daļā⁴⁴⁴ līdzīgi kā mūsu datos, asociācija ar lokalizāciju kādā noteikta kuņģa apvidū netika atrasta. Pētījumos ir aprakstīta biežāka EBV-pozitīvo audzēju sastopamība agrīnās stadijās (pēc TNM klasifikācijas)^{134,135,449} un retāka limfmezglu metastāžu sastopamība^{134,135,449,454}, bet mūsu analizētajā pacientu grupā minētās atšķirības netika atrastas.

Mūsu pētījums ir pirmais Ziemeļeiropā, kurā aprakstīta EBV-pozitīvu un negatīvu pacientu dzīvildze. Tika izmantota standartizēta pieeja pacientu datu, biomateriāla un histoloģiskajā izmeklēšanā. Dzīvildzes izvērtēšanā izmatoja Cox proporcionālās regresijas modeli, kurā tika ņemti vērā vairāki nozīmīgi faktori. Darba novitāte ir EBV-pozitīvu un EBV-negatīvu pacientu klīnisko un patoloģisko raksturlielumu izvērtējums valstī ar augstu kuņģa vēža sastopamību, homogēnu Eiropēiņu populāciju, pacientiem ar līdzīgiem diētas ieradumiem (visi aprakstītie pacienti bija gaļēdāji), kā arī līdzvērtīgiem klīniskiem raksturlielumiem abās grupās (izņēmums, vīriešu dzimums, kuriem bija biežāk sastopami EBV pozitīvi audzēji).

Kā darba trūkums jāmin, datu trūkums par citiem nozīmīgiem faktoriem KV attīstībā – *H. pylori* infekciju (tās apstiprinājumam tika izmantoti atšķirīgi testi, dažādās laboratorijās, tādēļ, lai datu heterogenitāte neradītu kļūdu, tie netika iekļauti) un sāls patēriņš uzturā. Tomēr domājams, ka šie dati neietekmētu asociāciju starp EBV statusu un pacientu dzīvildzi.

Apkopojumā:

1) pētījums papildina publikācijas, kas līdz šim aprakstīja labākus dzīvildzes rādītājus EBV-pozitīvo pacientu grupā;

2) rosina turpmākos medikamentu izpētes klīniskos pētījumos atsevišķi izdalīt EBV-pozitīvos pacientus, lai izvērtētu to efektivitāti šajā apakšgrupā, īpaši imūnterapijas medikamentus;

3) rosina papildus pētījumu attīstību audzēju mikrovides kā terapeitiska mērķa izpētei.

Atbilstoši apkopojumā minētajam otrajam punktam tika detalizēti izvēlēta slimības gaita EBV pozitīvam pacientam, kurš pētījuma ietvaros saņēma inovatīvu sistēmisku terapiju. Veidots klīniskā gadījuma apraksts, ilustrēta terapijas taktika un uzskatāmi parādīta ievērojami labāka dzīvildze EBV pozitīvam pacientam.

Klīniskajā gadījumā tika aprakstīts pacients ar III stadijas KV. Statistikas dati par trešās stadijas KV dzīvildzes prognozi, atbilstoši AJCC audzēja 6-tās klasifikācijas rokasgrāmatai, ir attiecīgi: 1 gada dzīvildze – 65%, divu gadu – 39%, trīs gadu – 27%, četru gadu – 22% un piecu gadu – 20%⁴⁵⁵. Aprakstītajā klīniskajā gadījumā, tā ievērojami pārsniedza vidējos rādītājus, sasniedzot 9 gadus un 1 mēnesi.

Labāka prognoze ir aprakstīta audzējiem kuņģa distālās daļās, bet sliktāka Bormann III tipa (infiltrējošiem un ar izčūlojumu) – šajā gadījumā audzējs bija lokalizēts kuņģa ķermeņa vidusdaļā un vēroja izčūlojumu. Kā vēlākā papildus histoloģiskā izmeklēšanā tika noskaidrots, audzējs piederēja EBVaKV grupai. Literatūras dati par dzīvildzi šajā grupā, salīdzinot ar citām apakšgrupām atšķiras. Multicentru pētījumā, kas iekļāva 4599 KV pacientu EBVaKV novēroja zemākus mirstības rādītājus (HR, 0,72; 95% CI 0,61 – 0,86, $p < 0,001$)¹³⁴. Līdzīgi rezultāti apstiprinājās Āzijā veiktā meta-analizē, kas iekļāva 8336 pacientus, norādot, ka labāka dzīvildze ir EBVaKV grupā HR: 0,62, 95% CI: 0,48–0,75; $P < 0,001$)¹³³. Tomēr jāpiemin, ka citās publikācijās dzīvildzes atšķirība EBVaKV un pārējās apakšgrupās netika atrasta^{444,456}. Piemēram, Huang et al. retrospektīvi analizējot 1020 KV pacientus, dzīvildzes atšķirību starp EBV pozitīviem un negatīviem neatklāja ($p=0,97$)⁴⁵⁶.

Pēc makroskopiskām pazīmēm un lokalizācijas EBVaKV biežāk ir aprakstīti kuņģa proksimālā un vidusdaļā, virspusēji ar padziļinājumu vai izčūlojumu^{323,457}, kas atbilda mūsu klīniskajai atradnei – izčūlojis audzējs, kuņģa ķermeņa vidusdaļā.

Gadījumos, kad pēc operācijas atlikušajā kuņģa daļā attīstās audzēja recidīvs, EBV pozitīvs apakštips ir bieži sastopams (20 – 45%)^{458,459}. Mūsu aprakstītajā gadījumā EBV statuss tika noteikts tikai pirmās operācijas laikā iegūtajā audu paraugā, bet ne recidīvā, šos datus būtu vērtīgi salīdzināt.

Lai precizētu audzēja izplatību un plānotu terapiju, tiek rekomendēts veikt endoskopisku ultrasonogrāfiju, kuras laikā tiek izvērtēts audzēja invāzijas dziļums gļotādā, kā arī reģionālo limfmezglu iesaiste. Tā kā attēlizmeklēšanas metodes (ultrasonogrāfija, CT un magnētiskās rezonanses izmeklējumi) 13 – 37% gadījumu nav spējīgas noteikt peritoneālo karcinomatozi, tiek rekomendēts veikt laparoskopiju, kuras laikā veic vizuālu izvērtēšanu, ņem biopsijas paraugus un veic skalojumu citoloģiskai izmeklēšanai. Laparoskopija jūtība peritoneālās karcinomatozes noteikšanā ir 84% un specifiskums 100%. Tādējādi lielai daļai pacientu mainītos terapijas taktika un nebūtu nepieciešams veikt laparotomiju. Ap 40% KV gadījumā, ļaundabīgās šūnas neuzņem ¹⁸F-fluorodeoksiglukozi pozitronu emisijas tomogrāfijas izmeklējuma laikā (īpaši difūza tipa un mucinozu audzēju gadījumā), tādēļ metodes diagnostikā rutīnā netiek izmantota^{149,460}. Aprakstītajā klīniskajā

gadījumā stadijas precizēšanai tika izmantota endoskopijas metode un CT (tajā nebija norādes uz metastāzēm reģionālajos limfmezglos, kas atklājās histoloģiski), tomēr metode bija pietiekami precīza, lai izslēgtu peritoneālu disemināciju, kas vēlāk, pēc biopsijas paraugu izvērtēšanas, neapstiprinājās.

Lokalizētas slimības gadījumā var veikt distālu subtotālu gastrektomiju, ja makroskopiski attālums līdz gastroezofageālajai savienojuma vietai ir vismaz pieci centimetri¹⁴⁸, kas tika ievērots aprakstītajā gadījumā. Rekomendētās limfadenektomijas apjoms laika gaitā ir mainījies, pieaugot pētījumu skaitam. Japānā D2 limfadenektomijas veikšana tika uzsākta no 1981. gadā, nedaudz vēlāk 1992. gadā to praksē uzsāka veikt Itālijā un pakāpeniski arī citas Eiropas valstīs. Šobrīd NCCN vadlīnijās tiek rekomendēts veikt D1+ vai modificētu D2 limfadenektomiju pieredzējušam ķirurgam, augsti specializētos centros^{149,461}. Aprakstītajā gadījumā tika veikta D1 limfadenektomija un pēc operācijas periodā papildus ārstēšana netika nozīmēta. Pacientam novēroja audzēja recidīvu, kas atbilstoši literatūras datiem attīstās ap 88% pacientu, kam veikta subtotāla gastrektomija un D1 limfadenektomija⁴⁶¹. Salīdzinoši I –III stadijas pacientiem, kam tiek veikta D2 limfadenektomija, novēro zemāku mirstību un labākus dzīvildzes rādītājus^{461–463}.

Jāpiebilst, ka posmā pirms operācijas ESMO vadlīnijas visiem pacientiem, kam audzēja invāzija atbilst \geq IB, rekomendē neoadjuvantu ķīmijterapiju¹⁴⁸. NCCN vadlīnijas pacientiem ar \geq cT2 un, ja tiek aprakstītas izmaiņas reģionālos limfmezglos, pieļauj izvēlēties starp operatīvu terapiju, neoadjuvantu ķīmijterapiju un neoadjuvantu ķīmij-staru terapiju¹⁴⁹.

Slimībai progresējot un attīstoties attālām metastāzēm, pacientam tika piedāvāta iespēja piedalīties klīniskajā pētījumā. Tajā tika salīdzinātas pacientu grupās ķīmijterapijas shēmas EOX un EOX + zolbetuximab ietekme uz laiku līdz slimības progresijai un kopējo dzīvildzi. Otrās fāzes pētījumā (FAST) tika apstiprināti statistiski ticami labāki rezultāti pacientu grupā, kuri papildus ķīmijterapijai pirmajā līnijā saņēma arī zolbetuximab. Laiks līdz slimības progresijai attiecīgi EOX vs EOX + zolbetuximab grupās vidēji 4,8 vs 7,9 mēneši, HR 0,47; 95% CI 0,31 – 0,70, $p = 0,0001$, kopējā dzīvildze 8,4 vs 13,2 mēneši, HR 0,51, 95% CI 0,36 – 0,73, $p = 0,0001$ un atbildes reakcija uz terapiju 28% vs 43% pacientu^{324,464}. Klīniskā gadījumā aprakstītajam pacientam vēroja slimības stabilizāciju, kas ilga 34 mēnešus, būtiski pārsniedzot pētījuma rezultātu vidējos datus – 7,9 mēnešus un norādīja, ka iespējami dažām pacientu apakšgrupām zolbetuximab terapeitiskais ieguvums ir ļoti nozīmīgs.

Otrās līnijas ķīmijterapija nodrošināja papildus slimības stabilizāciju uz vēl 7 – 8 mēnešiem. Audzēja šūnās MSI un PD-L1 statuss, attīstoties metastātiskais slimībai (2014.gada janvārī), netika noteikts, jo pirmais preparāts, kas nozīmējams terapija pacientiem ar mikrosatelītu nestabilitāti tika apstiprināts tikai 2017. gada 22. septembrī (pembrolizumab)⁴⁶⁵. NCCN vadlīnijas apraksta EBV statusa izvērtēšanu kā potenciālu biomarkieri personalizētās terapijas izvēlē KV pacientiem, bet šobrīd nerekomendē ikdienā uz to balstīt klīnisko lēmumu pieņemšanu. No jaunajiem biomarkieriem NCCN vadlīnijas rekomendē izvērtēt mikrosatelītu nestabilitāti un PD-L1 statusu lokāli izplatīta, metastātiska audzēja ārstēšanā pozitīviem pacientiem, izmantojot PD-L1 inhibitorus¹⁴⁹. Nelielā otrās fāzes pētījumā, kurš ietvēra 61 KV pacientus atbildes reakciju uz pembrolizumab vēroja 87,5% ar MSI (n=7) un 100% EBV (n = 6) pozitīviem pacientiem¹⁵².

Klīniskā gadījuma apraksts tika veidots, lai rosinātu izmantot audzēja genoma atlasa piedāvāto klasifikāciju, izvērtējot jaunizveidotu medikamentu efektivitāti dažādās audzēja apakšgrupās un, atlasot pacientus, kuriem būtu vislielākais klīniskais ieguvums.

Gēnu PTGER4 un PSCA viena nukleotīda polimorfisma asociācijā ar KV

Ceturtnā no pētītajām hipotēzēm attiecībā uz riska faktoriem KV attīstībā bija – pastāv atšķirība starp Āzijas un Eiropas populācijām viena nukleotīda polimorfismā gēnu PTGER4 un PSCA asociācijā ar KV.

Ģenētisko asociāciju izpēte un viena nukleotīda polimorfisma datu bāžu izveide, uzlabojoties tehnoloģijām, ļauj šos testus izmantot multifaktoriālu slimību izpētē⁶⁸. Plaša genoma asociāciju pētījumos ir aprakstīti vairāki KV riska gēnu varianti⁶³. Abi izvēlētie gēni līdz šim nebija aprakstīti Eiropas populācijā. Darba tapšanas laikā (līdz 2018. gadam) bija pieejami dati par vienu GWAS pētījumu Eiropas populācijā un septiņiem Āzijas populācijā^{69,84,327,333,340,466}. Pētījuma mērķis bija izvērtēt PTGER4 un PSCA gēnu lokusu asociāciju ar KV lielākajā līdz šim analizētajā Eiropas kohortā, kā arī precizēt asociācijas signālus genoma un transkriptoma līmenī.

Hromosomā 5p13 visiem KV asociētiem variantiem bija augsti LD rādītāji ($r^2 > 0,8$) attiecībā pret biežāk asociēto marķieri rs6872282 un pret iepriekš aprakstītajiem riska SNPs šajā lokusā Āzijas^{327,467–471} un Eiropas⁴⁶⁶ datos. Pētījumā iegūtie un iepriekš aprakstītie dati apliecina, ka izvēlētie SNPs ir sastopami gan Āzijas, gan Eiropas populācijās. EQTL analīze 5p13, kurā tika izmantoti SNP ar $r^2 > 0,8$ ar visstiprāko asociāciju ar KV, atklāja cis-eQTL ietekmi uz PTGER4 ekspresiju kuņģa audos.

Hromosomā 8p24 visiem KV asociētiem variantiem bija augsti LD rādītāji ($r^2 > 0,8$) attiecībā pret biežāk asociēto marķieri rs2585176 un riska SNPs, kas apkopoti Āzijas un Eiropas meta-analīzē⁴⁷². Šis SNP izraisa alternatīvu gēna PSCA splaisingu olbaltumvielu līmeni⁴⁷³ un tiek uzskatīts par patiesu KV riska variantu šajā lokusā. PSCA gēna izmaiņu ietekmē mazinās MBOAT7 ekspresija kuņģa audos, kas norāda uz tā saistību ar KV attīstību. Gēnu PSCA un MBOAT7 ekspresiju regulē vienādi SNPs, saistība šo gēnu darbībā šūnas līmenī līdz šim nav aprakstīta.

Apkopojot galveno atradni – iepriekš Āzijā aprakstītie riska lokusi tika apstiprināti Eiropas populācijā. EQTL analīze parādīja asociāciju ar izmaiņām PTGER4, PSCA un MBOAT7 gēnos. PSCA gēnā pārmaiņas iepriekš aprakstījuši ir: Sakamoto et al. (2008. gads), Wang et al. (2017. gads), Tanikawa et al. (2018. gads), bet PTGER4: Shi et al. (2011. gads), Hu et al. (2015. gads), Tanikawa et al. (2018. gads)⁶⁹. Asociācija ar izmaiņām MBOAT7 kuņģa audzēju pacientiem līdz šim nebija aprakstīta. Papildus pētījuma novitāti atspoguļo apstākļi, ka no izmantotajiem 19 SNPs, asociācija iepriekš literatūrā bija aprakstīta 7 gadījumos^{325,326,336–340,327–330,332–335}.

Aprakstītie rezultāti apliecina KV ģenētisko heterogenitāti, kas var palīdzēt turpinot pētījumus, noskaidrot tā attīstības patoģenētiskos mehānismus.

Palielinoties zināšanām par ģenētiskām izmaiņām audzējā un izmantojot šobrīd pieejamās klasifikācijas dažādu medikamentu grupu izpētes laikā, tiek radīta iespēja personalizētas terapijas attīstībai KV pacientiem.

Ģenētiskās predispozīcijas lomas izvērtēšana KV attīstībā ir nozīmīga, lai veiktu pacientu ģimenes ģenētisko konsultēšanu, informētu par prevencijas, skrīninga un agrīnas diagnostikas iespējām. Jaunu mutāciju atklāšana palīdz precīzāk sindromus definēt atbilstoši atklātajām ģenētiskajām patoloģijām, nevis klīniskajām pazīmēm⁶³.

3. Gaistošo biomarkķieru izpēte

Aptaujas anketā iegūtie dati liecināja, ka nepieciešama papildu zinātība, lai varētu plānot VOCs metodes izmantošanu klīniskiem mērķiem. Šajā trešajā etapā tika veikta analīze, kas pietuvināja VOCs metodi klīniskai izmantošanai.

Audu izdalīto VOCs izvērtēšana

Audzēja audu izdalīto VOCs izvērtēšana ir tehniski sarežģīta un viena no retāk pētītajām pieejām KV pacientiem²⁸⁴⁻²⁸⁶. Pētījumā audzēja audi augstākā koncentrācijā izdalīja: oglekļa disulfīdu, piridīnu, 3-metil-2-butanonu un 2-pentanonu. Normālie audi augstākā koncentrācijā izdalīja: izoprēnu, γ -butirolaktonu, dimetilsulfīdu.

Salīdzinot ar iepriekš literatūrā aprakstītiem datiem KV audzēja šūnas augstākā koncentrācijā emitēja oglekļa disulfīdu (Buszewski et al.²⁴¹), piridīnu (Mochalski et al.²⁴³). Savukārt atšķirīgi rezultāti ir par 2-pentanonu, kuru (Mochalski et al.²⁴³) aprakstīja augstākā koncentrācijā normālajiem audiem. Normālajiem kuņģa gļotādas audiem iepriekš ir aprakstīta γ -butirolaktona izdāle (Mochalski et al.²⁴³).

Piridīns iepriekš ir aprakstīts, izdaloties no plaušu vēža šūnām²⁸⁵, bet divu biomarkķieru: 3-metil-2-butanons^{342,353} un 2-pentanons^{342,358,355} veidošanās līdz šim skaidrota ar endogēniem vielmaiņas procesiem, kā mikroorganismu producētiem un vides ekspozīciju. No trīs VOCs, kuriem tika atrasta asociācija ar *H.pylori* atradni, literatūrā ir iepriekš aprakstīta tikai 2-metil-1-propēna²⁴¹. Pārējie divi: 2-propēnnitrils iepriekš ir aprakstīts smēķētājiem, kā arī atzīmēta to nonākšana organismā vides ekspozīcijas ceļā³⁵¹, bet pirols iepriekš ir noteikts, izdaloties no baktēriju kultūrām (*Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*)³⁵⁹.

Visaugstākajā koncentrācijā no VOCs novēroja acetonu, kuru kvantitatīvi izvērtēt nebija iespējams, jo tā signāls pārsniedza masu spektrometra dinamisko detekcijas diapazonu. Tas literatūrā ir aprakstīts, kā viens no trim (kopā ar izoprēnu un metanolu), izelpā bagātīgāk sastopamajiem gaistošajiem organiskajiem savienojumiem. Acetons veidojas organismā mitohondrijā oksidācijas procesa laikā. Jāpiemin, ka tas rodas arī 2-propanola metabolismā, kas slimnīcās atrodams dezinfekcijas līdzekļu sastāvā, un varētu izskaidrot augsto koncentrāciju^{313,348}. Kā arī palielinātā koncentrācijā tas ir aprakstīts pacientu izelpā operācijas laikā, kas tiek skaidrots ar oksidatīvu stresu⁴⁷⁴.

Četriem VOCs, kuriem tika atrasta asociācija ar smēķēšanu (acetonnitrils³⁴⁶, piridīns un 3-metilpiridīns³⁶⁰, toluēns³⁵⁷), bija pieejami literatūras dati, ko atkārtoti apstiprināja mūsu pētījums.

Papildus divu VOCs izcelsmi – benzonitrils un benzamīds, kuru avoti audos un vidē nav iepriekš aprakstīti, ir nepieciešams apstiprināt turpmākos klīniskos pētījumos.

Pētījuma priekšrocība bija apstākļi, ka veselo un audzēju audu paraugi tika ņemti no viena pacienta, tiem bija vienāda – vides, diētas, lietoto medikamentu ietekme, līdz ar to noteikto gaistošo savienojumu izcelsmi varētu skaidrot ar karcinogēnēzes procesā radītām pārmaiņām šūnu metabolismā.

Audzēja audu emitēto VOCs noteikšana sniedz papildus informāciju par organisko savienojumu veidošanos audzēja audos un papildina zināšanas par VOCs marķieriem, kas noteikti pacientiem izelpā, asinīs un urīnā.

Pētījuma rezultāti papildinās datus par līdz šim zināmiem VOC kombināciju, kuri atrodami KV pacientiem un var tikt izmantoti kā slimības biomarķieri. Tomēr pirms metodes izmantošanas klīniskajā praksē ir nepieciešams apstiprināt līdz šim iegūtos datus plašākā populācijā un papildināt zināšanas par VOCs izcelsmi organismā.

Pētījumā tika izvēlēta metode (HS-NTE-GC-MS), kuras primārais fokuss bija C3-C12 organisko savienojumu izpēte. Nepieciešami papildus pētījumi, kas noteiktu plašāku gaistošo organisko savienojumu diapazonu. Šajā pētījumā izvērtēšanai izvēlētos VOCs noteica pēc paraugu sasaldēšanas būtu interesanti turpmākos pētījumos salīdzināt saldētus ar svaigi iegūtiem paraugiem.

VOCs izelpā

Nanodaļiņu sensoru signālu analīze parādīja ļoti labas atšķiršanas spējas starp KV pacientiem un kontroles grupas dalībniekiem. Testa jutība bija 97,8% pamatgrupā un 91% validācijas grupā, kas ir līdzvērtīgi iepriekš aprakstītajiem datiem. Plašākā Amal et al. veiktajā pētījumā aprakstītā jutība bija 73 un 84% (attiecīgi 2016.²⁷⁹ un 2019.⁴⁷⁵ gada publikācijās). Xu et al. pētījumā tā bija 90%²³⁰.

Veikto testu rezultātus neietekmēja dalībnieku vecums, dzimums, smēķēšanas paradumi, ĶMI un lietotie medikamenti. Tas iespējams skaidrojams ar apstākli, ka nanodaļiņu sensoru signālu analīze ņem vērā visu VOCs kopumu, bet ne katru atsevišķi, kas varētu būt iepriekš minēto faktoru ietekmēts. To atkārtoti parādīja precizitātes izvērtējums >90% spējā diferencēt KV pacientus no kontroles grupas. Dati bija līdzvērtīgi iepriekš publicētajiem. Amal et al. veiktajā pētījumā aprakstītā precizitāte bija 85-92%³⁹⁰. Xu et al. pētījumā tā bija 90%²³⁰. Kopumā metode parādīja labus precizitātes un jutības rādītājus, tai nav nepieciešams dārgs aprīkojums, un analīzes process norit ātri, līdz ar to ir potenciāli iespēja izmantot skrīningā. Tomēr pirms šīs ieceres īstenošanas ir jāveic divas nozīmīgas lietas: 1) nepieciešams datus pārbaudīt plašākā pacientu un kontroles dalībnieku lokā; 2) izveidot ierīci, kura saglabātu šīs īpašības mainīgas vides apstākļos (ārpus laboratorijas), pārnēsājamu un personalizētu.

GC-MS izmeklējums atkārtoti apliecināja atziņu, ka viens VOCs izolēti nevar noteikt atšķirību starp KV pacientiem un kontroles grupu, bet tas iespējams tikai, analizējot vairāku VOCs kopumu¹⁸⁸. Šī apstākļa skaidrojums, iespējams, ir meklējams VOCs veidošanās hipotēzēs. Tās ir: VOCs veidojas 1) tieši audzēju šūnās ar izmainītu metabolismu; 2) audzēja mikrovidē noritošos nekrozes, iekaisuma procesos un mikroorganismu mijiedarbībā; 3) audzēja ietekmē radušās gēnu ekspresijas izmaiņās citos organisma audos²⁸⁷, papildus vairākas publikācijas apliecina mikroorganismu nozīmi^{241,350,355,353,359}.

No pētījumā aprakstiem 15 VOCs, kas nozīmīgi atšķirās KV un kontroles grupās, trīs bija iepriekš minēti publikācijās (alfa-metil-stirēns¹⁸⁸, 2-butoksiletanols^{188,230} un heksadekāns¹⁸⁸).

Veiktajā pētījumā tika noteikti vēl trīs VOCs, kuru asociācija ar KV ir aprakstīta literatūrā (1,2,3-tri-metil-benzēns, 4-metil-oktāns un 2-butanons¹⁸⁸), bet to atšķirības neapstiprinājās izmeklētajās grupās.

Pētījumā netika noteikti četri, iepriekš KV pacientiem literatūrā aprakstīti VOCs: 2-propenetrils^{188,230}, furfurāls^{188,230}, izoprēns un 6-metil-5-heptē-2-viens^{188,230}, bet par atlikušo 12 VOCs asociāciju ar KV literatūrā datu nav.

Pētījuma sadaļa par klasifikācijas modeļa tapšanu nanodaļiņu sensoru signālu analīzē parādīja, ka inducētie modeļi, izmantojot dažādus sensorus, spēja iegūtu rezultātu ar vienlīdzīgu precizitāti; papildus pētāmi sensori 8, 16, 17, 30, 34 un 35, jo neirālo tīklu precizitāte, kas tos iekļāva bija visaugstākā 81.2% (jūtīgums – 70.4% un specifitāte – 86.6%);

sensorus ar visaugstāko precizitāti var potenciāli iekļaut diagnostikā izmantojama nanodaļiņu sensora paletē; modeļi ir viegli interpretējami, jo izmanto neizmainītas un precīzas datu vērtības; samazinot sensoru skaitu, neizmantojot sensorus ar neinformatīviem vai datiem, kas pārklājas, ir iespējams palielināt modeļa precizitāti.

Līdzīgi arī citas pētnieku grupas ir pielietojušas dažādus nanosensoru veidus un signālu interpretācijas modeļus KV un kontroles grupas pacientu identifikācijā^{188,230,232–234,238}. Pētījumu skaits, kuros tos izmanto izolēti vai kombinācijā ar citām metodēm, laika gaitā pieaug. Publikācijā, kas apkopojā biežākās metodes VOCs analīzē, tie ieņēma otro vietu aiz GC-MS metodes¹⁹³. Metodes priekšrocības ir neinvazīvā pieeja, viegli veicams tests, ātra metode, zemas izmaksas un rezultātus būtiski neietekmē citi dalībnieku klīniskie dati.

Nākotnē, palielinot pacientu un kontroles dalībnieku skaitu, izpētot citus sensorus, to iekļaušanas lietderību algoritmos, iegūtās zināšanas var kalpot nanosensoru paneļa izveidei un pavērtu iespēju mašīnmācīšanās metodes biežāk izmantot medicīnas datu analīzē.

Racionālais pamatojums VOCs izpētei ir nepieciešamība pēc mazināzīvi un lētiem testiem audzēju noteikšanā¹⁹³; klīniskajos pētījumos gaistošo biomarķieru kopums ir parādījis potenciālu dažādu slimību diagnostikā^{19,20,193,196} (tajā skaitā kuņģa vēža)^{188,227,236–238,228–235}; plašas pētniecības iespējas dažādās vidēs – izelpā, urīnā, fēcēs, asinīs, siekalās un audos^{284–286}; audzēju audu izmeklēšanas gadījumā iespēja iegūt ieskatu šūnu funkcionalitātē un izmainītos vielmaiņas ceļos^{243,260–262} atkārtojamība – mērījumu var atkārtot vairākas reizes, neradot diskomfortu pacientam²⁸⁷ un neinvazīvais iegūšanas veids²⁸⁷.

Apkopojot pētījuma datus – gaistošo biomarķieru izpētes rezultāti virs audzēju šūnām un izelpā atkārtoti apstiprināja apgalvojumu, ka diagnostikā ir izmantojams VOCs kopums, nevis kāds no organiskajiem savienojumiem izolēti. Tehniski sarežģītā un vienā no retāk pētītajām pieejām marķieru izpētē virs audzēju šūnām, aprakstīti gan līdz šim zināmi, gan jauni VOCs. Papildu pētījumi ir nepieciešami, lai diferencētu to veidošanās tiešo mehānismu un vietu (pašās audzēja šūnās, mikrovidē vai pacienta organismā, kā atbilde uz malignitāti). Aprakstot VOCs izcelsmi varētu gūt papildu zināšanas par karcinogēnēzes

procesu un tā radītām pārmaiņām šūnu metabolismā. Izelpotajā gaisā VOCs analīze apliecināja to potenciālu KV diagnostikā slimnīcas vidē. Līdzīgi kā šūnu pētījumos, papildus dati ir nepieciešami par VOCs izcelsmi (precizēt to orgānu vai slimības specifisko izcelsmi vai kā sistēmisku atbildi uz ļaundabīgo procesu) kā arī blakusslimību, medikamentu un mikroorganismu ietekmi uz VOCs produkciju. Pētījumā izmantotās metodes – GC-MS un nanodaļiņu sensori; ir apliecinājušas savu potenciālu VOCs diagnostikā KV pacientiem. Tomēr papildu dati ir nepieciešami: par iespējām izveidot mazākus instrumentus, kas varētu tikt pārvietoti ārpus lieliem pētniecības centriem; izmantoti ne-laboratorijas apstākļos; viegli pielietojami, lai spētu izmantot arī bez specifiskas apmācības; algoritmu izstrādē slimībai raksturīga VOCs kopuma aprakstīšanā un metožu attīstīšanā (detekcijas līmeņa pazemināšana, noteikto VOCs spektra palielināšana, analizējamā materiāla spektra vai to kombināciju izmantošana).

Gaistošo izelpas biomarķieru izpētē tika iezīmēts plašs pētāmo jautājumu klāsts, kā arī apliecināts to potenciāls diagnostikā. Kopumā aprakstītā ir tikai neliela daļa, ko šobrīd Latvijā un citviet pasaulē analizē. Zināšanu papildināšanai jau šobrīd ir aizsākti un tiek plānoti papildus pētījumi.

Pētījuma kopsavilkums

Trijos savstarpēji saistītos pētījuma etapos iegūta nozīmīga zinātība izmantošanai KV izraisītās mirstības mazināšanai. Apkopojot speciālistu datus, tika secināts, ka šobrīd trūkst piemērotas skrīninga metodes, kaut absolūtais vairums skrīningu atbalsta. Par potenciāli perspektīvu metodi speciālisti atzīmēja gaistošo marķieru diagnostiku, vienlaikus akcentējot nepietiekamos zinātniskos pierādījumus, kas ļautu šo metodi šobrīd ieteikt skrīninga mērķim. Tālab darba trešajā etapā plānojām pētījumus, lai vismaz daļēji šo informācijas trūkumu aizpildītu. Tika iegūti dati, kas pamato gaistošo organisko marķieru kopuma izmantošanu, lai atšķirtu veselus indivīdus no KV pacientiem. Šo diferencēšanas spēju apliecināja gan apmācīta personāla operētā metode – GC-MS, gan vienkārša pielietojama ierīce – nanodaļiņu sensors. Testa galvenās priekšrocības bija neinvazīvā pieeja, mērījumu neierobežota atkārtamība, neradot diskomfortu pacientam, kā arī, analizējot audu paraugus, iespēja iegūt ieskatu šūnu funkcionalitātē.

Aptaujas anketa atklāja pretrunu starp speciālistu augsto atbalstu skrīningam, bet vienlaikus šaubām par *H. pylori* noteikšanu un eradikāciju, kā galveno metodi, kas pēc šobrīd pieejamās informācijas ir visefektīvākā metode KV mirstības samazināšanā. Šie rezultāti ataino situāciju klīniskajā praksē, apstākļos, kad *H. pylori* noteikšana un eradikācija vispārējā asimptomātiskā populācijā kā KV preventīva metode tiek rekomendēta gan starptautiskās¹⁸², gan Eiropas vadlīnijas¹⁸³, bet tā nav ieviesta nevienā pasaules valstī. Iegūtajiem datiem būtiska loma šī brīža situācijā, kad Eiropas Komisijas Padome vērtē iespējas ieviest populācijas līmeņa profilakses programmas. Tas ilustrēja papildu pētījumu nepieciešamību, lai papildinātu trūkstošās zināšanas par vajadzībām attiecībā uz masu populācijas un mērķa grupu skrīningu.

Riska faktoru analīze apliecināja, ka smēķēšana un *H. pylori* infekcija ir neatkarīgi faktori KV kancerogēneses procesā. Tādējādi sabiedrības izglītošanas un prevencijas programmās būtu jāveido divas atšķirīgas stratēģijas abu izskaušanai. Iegūtie dati par 5%

augstāku *H. pylori* infekcijas prevalenci vīriešiem, nespēj pilnībā izskaidrot apstākli, ka KV tiem sastopams ir divas reizes biežāk. Papildu pētījumi ir nepieciešami mehānismu atklāšanai, kas nosaka lielo atšķirību.

EBV izvērtējums KV pacientiem apliecināja labākus dzīvildzes rādītājus EBV-pozitīvo pacientu grupā (HR EBV pozitīviem vs EBV negatīviem bija 0,37, CI 95% 0,19 – 0,72, $p < 0,01$), bet nozīmīgas atšķirības citos klīniskos (izņemot pacienta dzimumu) vai histoloģisko parametrus netika atrastas. Lai ilustrētu šo atradni, tika aprakstīts arī klīniskais gadījums. Tajā EBV pozitīvs IIIA stadijas KV pacients pēc attālu metastāžu attīstības saņēma terapiju ar monoklonālo antivielu IMAB362. Viņa kopējā dzīvildze sasniedza 9 gadus un vienu mēnesi. Apraksta mērķis bija rosina turpmākos medikamentu izpētes klīniskos pētījumos atsevišķi izdalīt EBV-pozitīvos pacientus (izmantojot audzēja genoma atlasu piedāvāto klasifikāciju), lai izvērtētu pacientus, kuriem būtu vislielākais klīniskais ieguvums dažādu terapiju gadījumā.

GWAS pētījuma daļā bija aprakstīta KV ģenētiskā heterogenitāte, kas var palīdzēt, turpinot pētījumus, noskaidrot tā attīstības patoģenētiskos mehānismus. Palielinoties zināšanām par ģenētiskām izmaiņām audzējā, izmantojot šobrīd pieejamās klasifikācijas dažādu medikamentu grupu izpētes laikā, tiek radīta iespēja personalizētas terapijas attīstībai KV pacientiem. Ģenētiskās predispozīcijas lomas izvērtēšana ir nozīmīga, lai veiktu pacientu ģimenes ģenētisko konsultēšanu, informētu par prevencijas, skrīninga un agrīnas diagnostikas iespējām.

Gaistošo biomarkieru izpētes rezultāti apstiprināja apgalvojumu, ka diagnostikā ir izmantojams VOCs kopums, nevis kāds no organiskajiem savienojumiem izolēti. Tehniski sarežģītā un vienā no retāk pētītajām pieejām marķieru izpētē virs audzēju šūnām, aprakstīti gan līdz šim zināmi, gan jauni VOCs. Papildu pētījumi ir nepieciešami, lai diferencētu to veidošanās tiešo mehānismu un vietu (pašās audzēja šūnās, mikrovidē vai pacienta organismā, kā atbilde uz malignitāti). Aprakstot VOCs izcelsmi varētu gūt papildu zināšanas par karcinoģenēzes procesu un tā radītām pārmaiņām šūnu metabolismā. Izelpotajā gaisā VOC analīze apliecināja to potenciālu KV diagnostikā slimnīcas vidē. Līdzīgi kā šūnu pētījumos, papildus dati ir nepieciešami par VOCs izcelsmi (precizēt to orgānu vai slimības specifisko izcelsmi vai kā sistēmisku atbildi uz ļaundabīgo procesu) kā arī blakusslimību, medikamentu un mikroorganismu ietekmi uz VOCs produkciju. Pētījumā izmantotās metodes – GC-MS un nanodaļiņu sensori; ir apliecinājušas savu potenciālu VOCs diagnostikā KV pacientiem. Tomēr papildu dati ir nepieciešami: par iespējām izveidot mazākus instrumentus, kas varētu tikt pārvietoti ārpus lieliem pētniecības centriem; izmantoti ne-laboratorijas apstākļos; viegli pielietojami, lai spētu izmantot arī bez specifiskas apmācības; algoritmu izstrādē slimībai raksturīga VOCs kopuma aprakstīšanā un metožu attīstīšanā (detekcijas līmeņa pazemināšana, noteikto VOCs spektra palielināšana, analizējamā materiāla spektra vai to kombināciju izmantošana).

Kopumā tika rastas jaunas zināšanas un iezīmēts plašs pētāmo jautājumu klāsts, pietuvojoties vairāku specialitāšu kopīgam mērķim – uzlabot KV pacientu aprūpi un pagarināt dzīvildzi.

Pateicība

Izsaku pateicību ikvienam respondentam, kurš veltīja laiku speciālistu informētības analīzes par KV profilakses iespējām un gatavību ieviest tās praksē, anketas aizpildīšanai.

Liels paldies visiem pacientiem, kuri sniedza piekrišanu savu datu analīzei, anketu aizpildīšanai un izelpas gaistošo marķieru noteikšanas testiem, veltot savu visdārgāko laiku un sniedzot ieguldījumu zinātnes attīstībā. Pētījumi par EBV lomu bija iespējami, pateicoties LU Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta un Rīgas Asutrumu klīniskās universitātes slimnīcas kopēji veidotajā biobankā uzkrātajam materiālam. Ģenētiskai analīzei tika izmantots Valsts Genomu datu bāzē uzkrātais materiāls.

Izvirzītos mērķus nebūtu iespējams sasniegt bez kolēģu, daudzu starptautisku organizāciju un nacionālo profesionālo asociāciju atbalsta anketas izstrādē un izplatīšanā – European Helicobacter and Microbiota Study Group, Screening Committee of the World Endoscopy organization, European Society for Digestive Oncology, Healthy Stomach Initiative un īpaši aktīviem speciālistiem, kas nodrošināja anketas apriti – J. Gorgun un S. Pimanov (Baltkrievijā), L.Coelho (Brazīlijā), C.Camargo (Latīņamērikas valstīs), C.–Y. Wu (Taivānā), S.M. Chandramohan (Indijā).

Pateicos statistikas speciāliste I. Polaka par anketas rezultātu aprēķinu pārskatīšanu un ieteikumiem publikācijas tapšanā, un L. Garkalnei tehniskajā nodrošinājuma īstenošanā.

Pateicos LU Klīniskās un profilaktiskās medicīnas institūta darbiniekiem par nenovērtējamo palīdzību pacientu datu bāzes papildināšanā ar atlasīto informāciju, kodēšanā un nepieciešamās informācijas atlasē, kā arī RAKUS Patoloģijas centram un audu centram par tehnisko atbalstu.

Paldies StoP projekta starptautiskai darba grupai par iespēju sadarboties un pieredzes gūšanu. StoP projekta ietvaros datu apkopošanu, analīzi, publikāciju gatavošanu, ko veica apakšprojektu izvirzījušie speciālisti. Īpašs paldies ASV ar Nacionālā Vēža institūta speciālistu finansiālam un zinātniskam atbalstam Charles S. Rabkin un Maria Constanza Camargo EBV raksturojuma izpētē un vērtīgajiem padomiem publikācijas tapšanas procesā; prof. S. Isajevam par materiālu atlasī patoloģijas centrā, prof. G.J.A. Offerhaus par patoloģijas paraugu čipu izveidošanu, Margaret L. Gulley par EBV statusa invērtēšanu ar *in situ* hibridizācijas metodi. Paldies statistikas speciālistei un epidemiologam prof. L. Civjānei par datu apstrādes un analīzes uzraudzīšanu un pārbaudi.

Gaistošo marķieru izpētē pateicos inženieriem, fiziķiem, kas veica aparatūras uzstādīšanu, uzraudzīja izmeklējumu veikšanu, palīdzēja interpretēt rezultātus un sagatavoja publikāciju atbilstoši nozares standartiem – Vācijas uzņēmums JLM Innovations GmbH, Izraēlas Tehnoloģiju universitāte TECHNION.

Vislielākais paldies maniem darba vadītājiem prof. M. Lejam un prof. A. Hegmanei par vērtīgajiem ieteikumiem, labojumiem un atbalstu darba tapšanā.

Finansiālais atbalsts

Speciālistu informētības analīzi par kuņģa vēža profilakses iespējām un gatavību ieviest tās praksē no diviem avotiem:

1) Eiropas savienības Horizon2020 grants Nr 644031 (Sniffphone) un Nr 824986 (VOGAS); 2) Fundamentālo un lietišķo pētījumu programmas projekts, Latvija, Nr lzp-2018/2-0228.4

Epšteina-Barra vīrusa pozitīvo un negatīvo pacientu raksturojums un klīnikā gadījuma analīze no diviem avotiem:

1) Latvijas Zinātnes Padomes projekts Nr. LZP-2018/1-0135 “Kuņģa vēža izraisītas mirstības prevencijas pasākumu kompleksa ieviešanas pētījums, likvidējot *H.pylori* infekciju un savlaicīgi atklājot kuņģa pirmsvēža stāvokļus”, ko īsteno Latvijas Zinātnes Padome;

2) Iekšējo pētījumu programma, ASV, Nacionālais vēža institūts.

Gaistošo izelpas marķieru analīze no četriem avotiem:

1) Eiropas savienības Horizon2020 grants Nr 644031 (Sniffphone);

2) Austrijas pētījumu veicināšanas aģentūra (Austrian Research Promotion Agency: FFG) programma KIRAS grants AS 859586;

3) Austrijas zinātnes fonda (Austrian Science Fund: FWF) grants Nr P24736-B23;

4) Latvijas zinātnes padomes projekts “Gaistošo organisko savienojumu potenciālā izmantošana kuņģa vēža skrīningā”.

Secinājumi

1. Veselības aprūpes speciālisti labi izprot KV radīto slogu veselības aprūpes problēmu vidū un lielākais vairums (~ 90%) teorētiski atbalsta KV populācijas skrīningu. Atbilstoši speciālistu viedoklim, šobrīd nav ideālas KV skrīninga metodes. Gaistošo marķieru izmantošana šim mērķim varētu būt perspektīva, taču nav pietiekama zinātniskā pamatojuma metodes tūlītējai ieviešanai praksē. Speciālistu vidē nav vienota viedokļa (44,3% atbalsts) par Eiropas Komisijas Padomes rekomendācijās ietvertās *H.pylori* noteikšanas un eradikācijas metodes izmantošanu primārajā KV profilaksē.
2. Smēķēšana un *H.pylori* infekcija, kā arī vīriešu dzimums ir neatkarīgi KV riska faktori.
Nozīmīga KV gadījumu daļa Latvijā (8,6%) saistāma ar EBV infekciju.
EBV pozitīviem un negatīviem KV pacientiem netika atrastas atšķirības (izņemot vīrieša dzimuma pārsvaru EBV pozitīvajā grupā) klīniskos un patoloģiskos raksturlielumus. EBV pozitīviem KV pacientiem ir labāki dzīvildzes rādītāji (HR 0,37, CI 95% 0,19 – 0,72, $p < 0,01$), salīdzinot ar negatīviem.
Vairākiem ģenētiskiem polimorfismiem, tostarp PTGER4 un PSCA gēnos, ir saistība ar paaugstinātu KV risku.
3. Gaistošo marķieru analīze no audzēju audiem, salīdzinot ar audiem bez ļaundabīgām izmaiņām, liecina par specifisku audzēju izdalītu marķieru spektru, tādējādi pamatojot gaistošo marķieru noteikšanas metodes izmantošanu izelpā KV skrīningam un diagnostikai.

Praktiskās rekomendācijas

1. Kaut arī speciālistu atbalsts KV skrīninga tūlītējai ieviešanai ir augsts, nepieciešami papildu pētījumi, lai iegūtu trūkstošās zināšanas par ieguvumiem tā īstenošanai Eiropas masu populācijā vai mērķa grupās.
2. Nepieciešamas papildu apmācības programmas, kas pārliecinātu nozares speciālistus par *H. pylori* eradikācijas nozīmi Eiropas un masu populācijā vai mērķa grupās, kā arī sabiedrības izglītošana.
3. Veidot standartizētu Eiropas līmeņa datu bāzi ar mērķi uzkrāt pietiekamu informācijas kopu par KV prevencijas pasākumu ieviešanas pamatošanai un efektivitātes monitorēšanai.
4. Turpināt līdzdarbību ar Latvijas pacientu informāciju un bioloģisko materiālu StoP un līdzīgos starptautiskos projektos.
5. Sabiedrības izglītošanas un prevencijas programmās būtu jāveido, pētījumā apliecināto, neatkarīgo riska faktoru (smēķēšanas un *H. pylori*) izskaušanas stratēģijas, ko rosina arī Eiropas vēža uzveikšanas plāns.
6. Pamatojoties uz iegūtajiem pozitīvajiem datiem gaistošo marķieri izmantošanas jomā KV noteikšanai, turpināmi pētījumi gaistošo marķieru diagnostikas koncepta izelpas gaisā turpmākai attīstīšanai.
7. Turpināmi pētījumi un papildināmas zināšanas par KV ģenētisko heterogenitāti, radot iespējas personalizētas terapijas attīstībai.

Pielikums

Nr1.

Ētikas atļauja – medicīnas profesionāļu un skrīninga speciālistu aptauja par nepieciešamajiem uzlabojumiem kuņģa vēža skrīningā



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 14-A/15
06.08.2015.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Medicīnas profesionāļu un skrīninga speciālistu aptauja par nepieciešamajiem uzlabojumiem vēža skrīningā, īpaši uzmanību veltot kuņģa vēzim

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Mārcis Leja

Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta: RAKUS, Zinātnes daļa

SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot.09/15., 06.08.15.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

Nr2.

Aptaujas anketa angļu valodā – How do international gastric cancer prevention guidelines reflect to clinical practice globally?

Dear Expert!

Considering your expertise in cancer screening, on behalf of International Agency for Research on Cancer, World Gastroenterology Organization Screening Committee, Healthy Stomach Initiative (HSI), European Helicobacter and Microbiota Study Group, and Horizon 2020 project SNIFFPHONE team, we would be pleased to learn your opinion in respect to unmet needs in cancer screening in general, with a particular emphasis in gastric cancer screening.

We would appreciate if you could spend few minutes in answering the questions below. Your additional comments also would be appreciated. The results of the analysis will be summarized by the teams of the organizations / project listed above, will be available in the format of reports and presented in the web-pages of the organizations. We are considering also conference presentation possibilities or publishing the results in a peer-reviewed journal.

I. Questions characterizing the respondent

1.1. Which country are you practicing? (Please tick all that apply)

1.2. What is your gender?

- Male
- Female

1.3. What is your age?

1.4. Are you:

- A medical / health professional
- Patient/public organization representative
- Other/non-related to the above

1.5. Your job is linked mainly to (Please tick all that apply):

- clinical
- public health
- research
- academic
- program management

1.6. Do you perform colonoscopies and/or upper endoscopies (for those who answered “clinical” to question 1.5):

- YES
- NO

1.7. Do you prescribe eradication therapies for H.pylori (for those who answered “clinical” to question 1.5)

- YES
- NO

1.8. Which are the areas you are involved in mainly? (Please tick all that apply):

- cancer screening
- cancer prevention
- gastroenterology
- oncology
- epidemiology
- laboratory, including pathology
- none of the above

1.9. For those who are involved in cancer screening, for how many years have you been involved?

- <5 Years
- 5-15 Years
- >15 Years

1.10. Are you involved in organizing, conducting, or planning gastric cancer screening:

- YES
- NO

II. Questions on gastric cancer burden and prevention

2.1. What are your considerations of burden of gastric cancer (globally) (Please tick all that apply unless you consider this as disappearing problem not requiring intervention):

- disappearing problem, no active intervention required
- in certain part of world is remaining a problem, still not actual in my country/region
- may be important for certain social groups in my country/region
- is going to remain a problem in foreseeable future, requires intervention
- none of the above

You can provide additional comments, if necessary:

If the responder marks that no intervention required, last section and *H.pylori* eradication questions will be skipped

2.2. To your consideration what are the most relevant characteristics of a preventive intervention for gastric cancer, please rank the options from 1 (the most relevant) to 4 (the less relevant)

- ___ Clinical efficacy
- ___ Safety and side effects
- ___ Cost-effectiveness and affordability
- ___ Logistic requirements for implementation

2.3. With the current knowledge, do you find mass eradication of *H.pylori* in general population as a good strategy to fight gastric cancer-caused mortality in your country “screen-and-treat” strategy:

- YES
- NO
- Not sure

Ideally that when responding to 2.3 you don't see question 2.4; and if you have answered “YES”, you don't see 2.5

2.4.If you answered “NO” or “NOT SURE” to the previous question, what are the substantial limitations making mass *H.pylori* eradication difficult (mark all that apply):

- insufficient data to support this approach
- no need for search-and-treat strategy due to low gastric cancer incidence
- low acceptability in the target population
- immediate adverse events
- potential increase of gastroesophageal reflux disease
- potential increase of other diseases (please list _____)
- cost
- increasing resistance of *H.pylori* is making the choice of eradication therapies difficult
- wide use of antibiotics will result in causing resistance in other microorganisms
- insufficient resources available
- other

2.5.With the current knowledge, do you find *H.pylori* vaccine a good strategy to fight gastric cancer-caused mortality decrease in your country:

- YES, we should start vaccination immediately
- YES, but more data is needed
- No
- Not sure

2.6.If you answered “NO” or “NOT SURE” to the previous question, what are the substantial limitations for vaccination (mark all that apply):

- insufficient data to support this approach
- no need for vaccination

III. General questions on gastric cancer screening

3.1. Do you consider a population-based screening for gastric cancer appropriate?

- YES
- YES, but not in my country
- NO

3.2. If “NO” was answered to the previous question, do you consider there are specific territories (countries) or risk-groups that would benefit from population-based gastric cancer screening?

- YES
- NO
- Not sure

If saying No to both of the previous questions, we are skipping the following questions in this section

3.3. To your consideration what are the most relevant characteristics of a screening test for gastric cancer, please rank the options from 1 (the most relevant) to 5 (the less relevant)

- ___ Accuracy (sensitivity and specificity)
- ___ Frequency (screening interval)
- ___ Acceptability (discomfort for the patient)
- ___ Cost-effectiveness and affordability
- ___ Participation rate
- ___ Logistic requirements and time for obtaining the biospecimen

3.4. To your consideration, what are the minimum requirements for a primary (gastric, cancer screening method you would accept for organized cancer screening in the general population:

- sensitivity
- specificity
- participation rate

3.5. Under the conditions of equal accuracy, what would be the preferred biological material / primary screening modality for digestive cancers, including gastric cancer, in a population-based organized screening settings, please rank the options from 1 (the most relevant) to 5 (the less relevant)

- blood-based tests
- faecal sample based tests
- breath sample-based tests
- urine sample-based tests
- endoscopy

IV. Specific questions on gastric cancer screening

4.1. With the current knowledge, please provide your view-point on upper endoscopy in the quality of a primary screening test in general population for gastric cancer

To your consideration pepsinogen tests for gastric cancer screening are (please indicate A if you agree or D if you disagree):

Attributable to your home country

Accurate enough to be used as screening tool

Acceptable for the patients (comfortable)

Cost-effective and affordable

Feasible to implement in public health programs for most settings

To your consideration upper endoscopy could be currently used for gastric cancer screening in your home country:

Yes

No

Only in certain settings

If “No”, what is the main reason (mark only one)

Lack of evidence

Lack of accuracy

Cost

Acceptability

Feasibility (implementation)

Other (specify one word)

If “only in certain settings”, which is the drive (mark only one)

Income level

Population characteristics

Burden of disease

Other (specify one word) _____

4.2. With the current knowledge, do you find upper gastrointestinal X-ray series (photofluorography) a feasible primary screening test in the general population for screening gastric cancer:

To your consideration upper gastrointestinal X-ray series (photofluorography) for gastric cancer screening are (please indicate A if you agree or D if you disagree):

- Accurate enough to be used as screening tool
- Acceptable for the patients (comfortable)
- Cost-effective for most settings
- Affordable for most settings
- Feasible to implement in public health programs for most settings

To your consideration upper gastrointestinal X-ray series (photofluorography) could be currently used for gastric cancer screening:

- Yes
- No
- Only in certain settings

If “No”, what is the main reason (mark only one)

- Lack of evidence
- Lack of accuracy
- Cost
- Acceptability
- Feasibility (implementation)
- Other (specify one word)

If “only in certain settings”, which is the drive (mark only one)

- Income level
- Population characteristics
- Burden of disease
- Other (specify one word)

4.3. With the current knowledge, do you find pepsinogen testing in blood a feasible primary screening test in the general population for screening gastric cancer:

To your consideration pepsinogen tests for gastric cancer screening are (please indicate A if you agree or D if you disagree):

- Accurate enough to be used as screening tool
- Acceptable for the patients (comfortable)
- Cost-effective for most settings
- Affordable for most settings
- Feasible to implement in public health programs for most settings

To your consideration pepsinogen testing could be currently used for gastric cancer screening:

- Yes
- No
- Only in certain settings

If “No”, what is the main reason (mark only one)

- Lack of evidence
- Lack of accuracy
- Cost
- Acceptability
- Feasibility (implementation)
- Other (specify one word)

If “only in certain settings”, which is the drive (mark only one)

- Income level
- Population characteristics
- Burden of disease
- Other (specify one word)

4.4. With the current knowledge, do you find breath testing for volatile organic markers a feasible primary screening test in the general population for screening gastric cancer:

To your consideration breath testing for volatile organic markers for gastric cancer screening are (please indicate A if you agree or D if you disagree):

- Accurate enough to be used as screening tool
- Acceptable for the patients (comfortable)
- Cost-effective for most settings
- Affordable for most settings
- Feasible to implement in public health programs for most settings

To your consideration breath testing for volatile organic markers could be currently used for gastric cancer screening:

- Yes
- No
- Only in certain settings

If “No”, what is the main reason (mark only one)

- Lack of evidence
- Lack of accuracy
- Cost
- Acceptability
- Feasibility (implementation)
- Other (specify one word)

If “only in certain settings”, which is the drive (mark only one)

- Income level
- Population characteristics
- Burden of disease
- Other (specify one word)

4.5. With the current knowledge, which other test-type do you find a feasible primary screening test in the general population for screening gastric cancer (if you wish to add an alternative):

Test name: _____

To your consideration the above mentioned test for gastric cancer screening are (please indicate A if you agree or D if you disagree):

- Accurate enough to be used as screening tool
- Acceptable for the patients (comfortable)
- Cost-effective for most settings
- Affordable for most settings
- Feasible to implement in public health programs for most settings

To your consideration the above mentioned test could be currently used for gastric cancer screening:

- Yes
- No
- Only in certain settings

If “No”, what is the main reason (mark only one)

- Lack of evidence
- Lack of accuracy
- Cost
- Acceptability
- Feasibility (implementation)
- Other (specify one word)

If “only in certain settings”, which is the drive (mark only one)

- Income level
- Population characteristics
- Burden of disease
- Other (specify one word)

Any additional comments you may wish to add:

Thank you!

Nr3.

Ētikas atļauja – Kuņģa vēža datu apkopošanas projekts StoP Latvijā

a fonds.ētika
MEDICĪNISKO UN BIOMEDICĪNISKO PĒTĪJUMU ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 11-A/15
06.08.2015.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Kuņģa vēža datu apkopošanas projekts
STOP Latvijā

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Mārcis Leja

Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta: RAKUS, Zinātnes daļa

SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot.09/15., 06.08.15.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis



Nr4.

StoP projekta datu nosūtīšanas un izmantošanas līgums

Confidential

LETTER AGREEMENT FOR THE TRANSFER OF DATA

In response to the RECIPIENT's request for the following data and all tangible representations thereof ("DATA"): de-identified data from case-control study of gastric cancer, the PROVIDER asks that the RECIPIENT and the RECIPIENT SCIENTIST agree to the following before the RECIPIENT receives the DATA:

1. The above DATA is the property of the PROVIDER and is made available as a service to the research community.
2. THIS DATA WILL NOT BE USED TO TREAT OR DIAGNOSE HUMAN SUBJECTS.
3. The DATA will be used for teaching or not-for-profit research purposes only.
4. The DATA will not be further distributed to others without the PROVIDER's written consent. The RECIPIENT shall refer any request for the DATA to the PROVIDER.
5. The RECIPIENT SCIENTIST agrees to acknowledge the contribution of the PROVIDER in all written or oral public disclosures concerning RECIPIENT's research using the DATA, by acknowledgment or co-authorship, as is appropriate. Before RECIPIENT submits a manuscript for publication or otherwise intends to disclose any experimental results, RECIPIENT will provide PROVIDER with at least (30) days to review such publication or other public disclosure. PROVIDER may request an additional thirty (30) days to protect any intellectual property.
6. THE PROVIDER MAKES NO REPRESENTATIONS AND EXTENDS NO WARRANTIES OF ANY KIND, EITHER EXPRESSED OR IMPLIED. THERE ARE NO EXPRESS OR IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR THAT THE USE OF THE DATA WILL NOT INFRINGE ANY PATENT, COPYRIGHT, TRADEMARK, OR OTHER PROPRIETARY RIGHTS. No indemnification for any loss, claim, damage, or liability is intended or provided by any party under this agreement.
7. The RECIPIENT agrees to use the DATA in compliance with all applicable statutes and regulations.
8. The DATA is provided at no cost, or with an optional transmittal fee solely to reimburse the PROVIDER for its preparation and distribution costs. If a fee is requested, the amount will be indicated here:
9. The DATA has been collected from human subjects. The DATA has been collected in accordance with applicable laws, regulations and guidelines for protection of human subjects at the time of data collection.

Confidential

10. Patient identifying information will not be provided. The DATA may be protected by a Certificate of Confidentiality. RECIPIENT and RECIPIENT SCIENTIST agree to comply with all applicable statutes, regulations and ethical requirements to protect the identity and privacy of human subjects from whom the DATA was collected.

11. If either party transfers written confidential information concerning the DATA and/or the results of the Research Project (as defined in Article 14) hereinafter, "Confidential Information", then to the extent permitted by law, receiving party agrees to treat in confidence, for a period of three (3) years from the date of its disclosure, any of the providing party's written Confidential Information about this DATA and/or results of the Research Project that is stamped "CONFIDENTIAL," except for information that: (a) is publicly known, or available from other sources who are not under a confidentiality obligation to the source; (b) has been made available by its owners without a confidentiality obligation; (c) is otherwise already known by or available to the receiving party without a confidentiality obligation; (d) is independently developed or acquired by the receiving party without reference to or reliance upon the Confidential Information; or (e) is required to be disclosed by operation of law, provided that the party required to disclose such information takes reasonable and lawful actions to avoid and/or minimize such disclosure. Any oral disclosures from the disclosing party to the receiving party shall be reduced to writing and identified as being CONFIDENTIAL by written notice delivered to the receiving party within thirty (30) days after the date of the oral disclosure.

12. This Agreement is effective for a period of seven (7) years from the date of final signature of this Agreement.

13. When the research is completed, any Confidential Information will be returned to the providing party according to the providing party's instructions. However, receiving party may keep one (1) copy of the Confidential Information to document its obligations under this Agreement.

14. DATA will be used by RECIPIENT SCIENTIST solely in connection with the following Research Project:

**Research Project
STOP – STOMach cancer Pooling project**

Background:

Major reductions in the burden of gastric cancer have been achieved without specific interventions to reduce its incidence or case-fatality rates. This has led to neglect stomach cancer in terms of research and development efforts. However, despite the progressively decreasing importance of gastric cancer as a public health problem in most of the more affluent countries, it remains the fourth most frequent malignancy and the second cause of cancer death worldwide, with nearly 1 million new cases and over 700,000 deaths estimated in 2008.

The study of gastric cancer aetiology remains a relevant issue, as it may allow the

Confidential

identification of major targets, besides *Helicobacter pylori* (HP) infection, for primary prevention. There are still several unresolved important research questions. For example, understanding the almost two-fold higher risk of gastric cancer among men despite the small gender difference in the prevalence of HP infection, the interactions between the complex dietary exposures, or the aetiologic differences between the heterogeneous nosological entities jointly referred as gastric cancer (e.g. cardia vs. non-cardia; intestinal vs. diffuse histological type).

Many of the unanswered questions may be addressed through a more efficient use of the already available evidence. A concerted strategy for the joint analysis of methodologically sound case-control studies of gastric cancer may allow new insights on gastric cancer aetiology.

Objectives:

The primary aim of this Research Project is to conduct a pooled analysis based on individual data to investigate the role of several lifestyle and environmental risk factors, including diet, tobacco smoking, and family history of cancer in the aetiology of gastric cancer, after central collection and validation of raw data.

Experimental Plan:

DATA and data from other studies will be pooled using a case-control study design. The association between several potential risk factors and gastric cancer will be assessed by estimating the odds ratios (OR) and the corresponding 95% confidence intervals, using logistic regression models, including terms for relevant covariates for each individual study. To calculate summary estimates, the study-specific estimates will be included in a two-stage fixed-effects or random-effects model, as appropriate.

Contributions of the Parties:

Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”:

- Collect data from other studies outside of this Agreement;
- Organize DATA and data from other studies in a harmonized dataset;
- Analyze and interpret the DATA and data from other studies; and
- Prepare manuscript(s) if scientifically appropriate.

University of Latvia:

- Provide the DATA to the IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”;
- Participate in interpreting analytic results; and
- Participate in manuscript preparation.

Signatures are on the next page.

RECIPIENT INFORMATION and AUTHORIZED SIGNATURE

Recipient Scientist: Eva Negri, Sc.D.
Head of Laboratory of Epidemiological Methods
Department of Epidemiology
Recipient Organization: IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" (Mario
Negri Institute for Pharmacological Research)
Address: Via G. La Masa 19
Milano, 20156
Italy



Signature of Authorized Official

Eva Negri, Sc.D.

Department of Epidemiology

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

29/09/15

Date

Please address all correspondence related to this agreement to Dr. Eva Negri at the following address by express mail:

Department of Epidemiology
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Giuseppe La Masa, 19
Milan - 20156
Italy

Certification of RECIPIENT SCIENTIST: I have read and understood the conditions outlined in this Agreement.



RECIPIENT SCIENTIST

Eva Negri, Sc.D.

29/09/15

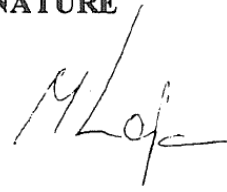
Date

Confidential

PROVIDER INFORMATION and AUTHORIZED SIGNATURE

Provider Scientist:

Marcis Leja
Scientist, Professor
Faculty of Medicine

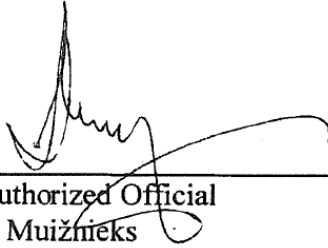


Provider Organization:

University of Latvia

Address:

Raiņa bulvāris 19, Rīga, LV-1050, Republic of Latvia



Signature of Authorized Official

Name: Indriķis Muižnieks

Title: Rector, Professor

Date

Nr5.

Izelpas paraugu iegūšanas protokols

Sagatavošanās etapi:

1. Procedūrai nepieciešamā tehniskā nodrošinājuma sagatavošana;
2. Informētās piekrišanas formas parakstīšana;
3. Pacientu kodēšana;
4. Aptaujas anketas aizpildīšana un rekomendāciju pirms elptestas veikšanas izpildes izvērtēšana;
5. Īsa informēšana par elptestu.

1. Izelpas savākšanai savācējmaisos (QuinTron Instrument Company, Inc., ASV) – procedūrai nepieciešamā tehniskā nodrošinājuma sagatavošana.

Izelpas savākšanas protokola attēli ir no personīgā arhīva. Fotografijās redzamas medmāsas, tās veidotas un publicētas ar atļauju. Dienas sākumā medicīnas personāls pārlicinās, ka ir pieejams viss nepieciešamais aprīkojums izelpas savākšanai.

Katram pacientam paredzētais aprīkojums ietver:

- 1) North Safety Products (ASV) savācējierīce (a) un T-veida vārsts (b) – 5.1. attēls;
- 2) vienreiz lietojamie bakteriālie filtri (a) un vairākkārt lietojama deguna skava (b) – 5.2. attēls;
- 3) divi izelpas savākšanas maisi (QuinTron Instrument Company, Inc., ASV), a) un divi mirušās telpas gaisa maisi (b) – 5.3. attēls.

a



b



5.1 attēls. North Safety Products (ASV) savācējierīce ar oglekļa filtru (a) un T-veida vārsts (b)



5.2. attēls. Vienreiz lietojamie bakteriālie filtri (a) un vairākkārt lietojama deguna skava (b)



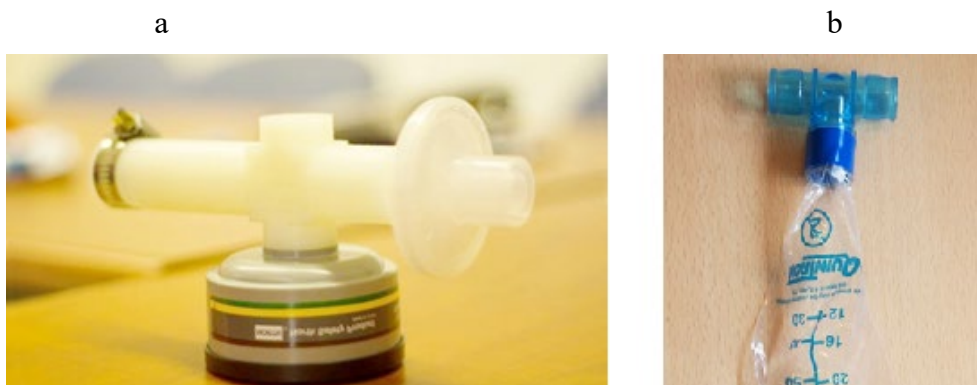
5.3. attēls. Izelpas savākšanas maiss (a) un mirušās telpas gaisa maiss un T – veida vārsts (b)

2. Pārlicinās, ka pacientam ir pietiekami laba pašsajūta elptesta veikšanai un tiek veikta informētās piekrišanas formas parakstīšana;
3. Pacientu kodēšanas veidlapas aizpildīšana (norāda informāciju par izelpas savākšanas procesu – datums, laiks, telpa, savākto paraugu skaits un atzīmes par savākšanas procesa norisi; aizpildītā veidlapa sūtīšanas laikā tiek pievienota izelpas savākšanas maisiem) un uzlīmju sagatavošana iegūto paraugu noformēšanai;
4. Aptaujas anketas aizpildīšana un rekomendāciju pirms elptesta veikšanas izpildes izvērtēšana;
5. Īsa informēšana par elptestu, kas ietver:
 - dalībniekam lūdz izslēgt skaņu telefonā (arī personāls to veic pirms elptesta uzsākšanas), lai elptests varētu noritēt bez traucējumiem;
 - izskaidro, ka izelpas savākšanas procesa laikā elpošana notiek tikai caur muti, lai to nodrošinātu, tiks uzlikta deguna skava. Deguna skava tiek saglabāta visā izelpas savākšanas procesa laikā;
 - dalībniekam tiek izskaidroti izelpas savākšanas procedūras etapi, un personāls tos lēnām demonstrē;
 - vienojas par signālu, ja procedūras laikā ir pašsajūtas izmaiņas un nepieciešams elptestu pārtraukt;
 - pacientam lūdz procesa laikā nerunāt.

Pēc dalībnieka sagatavošanas procedūrai tiek veikta tehniskā nodrošinājuma detaļu savienošana:

- 1) savācējierīcei pievieno oglekļa un bakteriālo filtru (5.4. attēls, a);
- 2) T-veida vārsta apakšējai daļai pievieno mirušās telpas maisu (5.4. attēls, b);
- 3) T-veida vārstu pievieno savācējierīcei (5.5. attēls, a);
- 4) T-veida vārstam pievieno izelpas savākšanas maisu (5.5. attēls, b).

Izelpas testa veikšanai sagatavots dalībnieks (a) un pilnībā komplektēts tehniskais nodrošinājums (b) ir parādīts 5.6. attēlā.



5.4. attēls. Savācējierīce ar oglekļa un bakteriālo filtru (a) un T-veida vārsta apakšējai daļai pievienots mirušās telpas maiss (b)



5.5. attēls. T-veida vārstu pievieno savācējierīcei (a) un T-vārstam pievieno izelpas savākšanas maisu (b)



5.6. attēls. Izelpas testa veikšanai sagatavots dalībnieks (a) un pilnībā komplektēts tehniskais nodrošinājums (b)

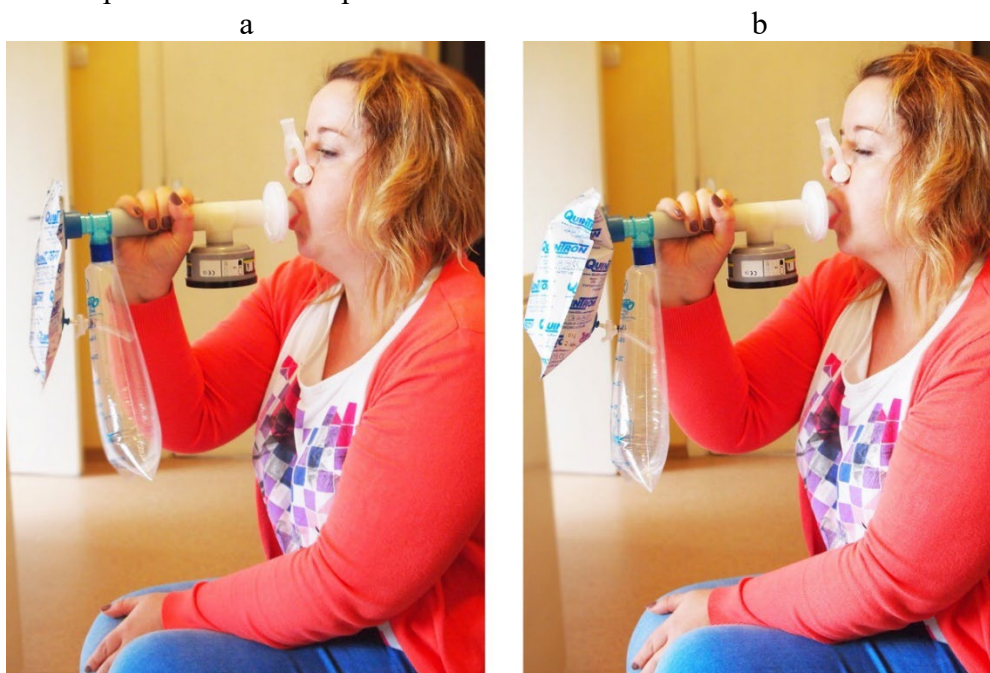
Izelpas savākšanas procedūra.

1. “Plaušu attīrīšanas” etaps – pacients veic normālu ieelpu cauri savācējierīci un izelpo procedūras telpā. To veic 3 minūtes. Process parādīts 5.7. attēlā.



5.7. attēls. “Plaušu attīrīšanas” etaps: ieelpa (a), izelpa (b)

2. Izelpas parauga savākšana – personāls informē dalībnieku, ka drīz sāksies parauga savākšana (~ 30 sekundes pirms). Pēc normālas izelpas personāls lūdz veikt dziļu ieelpu, pēc tās izelpu savācējierīcē, papildot mirušās telpas maisu, un savācējmaisu līdz maksimālai kapacitātei. Process parādīts 5.8. attēlā.



5.8. attēls. Izelpas parauga savākšana, sākotnēji piepildās mirušās telpas maiss (a) un pēc tā savācējmaiss (b)

3. Pēc pirmā savācējmaisa piepildīšanas, sagatavo otru savākšanas maisu, T-veida vārsta un mirušās telpas maisa komplektu un atkārti trešo soli.

4. Pēc procedūras pabeigšanas tiek noņemta skava no dalībnieka deguna.

Izelpas maisu sagatavošana transportam.

1. Izelpas savācējmaisi tiek nodalīti no T-vārsta un noslēgti ar zilu aizbāzni (5.9. attēls). Pēc tam atvieno mirušās telpas maisu un bakteriālo filtru, sagatavo tos utilizācijai.



5.9. attēls. Savācējmaisi noslēgti ar zilu aizbāzni

2. Pārbauda informāciju sagatavotajās uzlīmēs, aizpilda trūkstošos datus un pielīmē uz savācējmaisa.

3. Savācējmaiusus iepakoj un sagatavo gaisa pārnesei sorbenta caurulēs.

Nr.6

Ētikas atļauja pētījumam – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo sasilšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai

afonds.ētika
MEDICĪNISKO UN BIOMEDICĪNISKO PĒTĪJUMU ĒTIKAS KOMITEJA

Nr. 4-A/11
26.10.2011.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo sasilšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Dr. Mārcis Leja

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas 26.10.2011. sēdē, kurā piedalījās:

1. Roberts Stašinskis
2. Signe Mežinska
3. Valentīna Migale
4. Biruta Iljiča-Vasera
5. Vita Švarcberga
6. Vilnis Sosārs

tika izskatīti iesniegtie dokumenti:

1. Iesniegums Ētikas komitejai
2. Pētījuma apraksts
3. Pacienta informācijas un piekrišanas lapa.

Ētikas komiteja ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību, kā arī pētāmo personu piesaistīšanas pasākumus un informētās piekrišanas iegūšanas kārtību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma

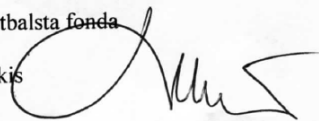
- apstiprināt
- apstiprināt ar piebildēm
- neapstiprināt,

ka pētījums atbilst zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Lēmuma pamatojums:

Plānotā zinātniskā pētījuma paredzamā ieguvuma un riska novērtējums, pētījuma dalībnieku piesaistīšanas pasākumi un informētās piekrišanas iegūšanas kārtība atbilst zinātnisku pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis



1/1

Rīga, Hipokrāta iela 2, LV1038
t. 20281174

Nr7.

Ētikas atļauja pētījumam – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslīmšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai (papildinājums pētījuma protokolam)



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 31-A/15
05.11.2015.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo saslīmšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai (Papildinājums pētījuma protokolam, atzinums4-A/11)

Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta: RAKUS

SIA “Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas” atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot.12/15., 05.11.15.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma protokola papildinājumu nozīmi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

Nr8.

Piekrīšana akadēmiskā pētījuma veikšanai “Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā” – gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo sasilšanu un ar tām saistīto riska stāvokļu diagnostikai

aslimnīca
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

SIA Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
Reģistrācijas Nr.: 40003951628
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija
Tālr.: 67 042 400, fakss: 67 042 786
E-pasts: aslimnica@aslimnica.lv, www.aslimnica.lv

APSTIPRINĀTS

ar SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” valdes
2014. gada 17. aprīļa lēmumu Nr. V1/01-01/14/192

2016.gada 26.janvārī
Nr. A1/1.1-07/16/ 172

Rīgā

Dr. Evitai Gašenko
Stacionārs „Latvijas Onkoloģijas centrs”

PIEKRIŠANA AKADĒMISKĀ PĒTĪJUMA VEIKŠANAI

Esmu informēta par akadēmiskā pētījuma „*Gaistošo marķieru diagnostikas izstrāde ļaundabīgo sasilšanu un ar tām saistīto paaugstinātu riska stāvokļu diagnostikai (SNIFFPHONE)*”, atbildīgā pētnieka Dr.Evitas Gašenko vadībā, veikšanu SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca”, stacionārā „Latvijas Onkoloģijas centrs”.
Piekrītu minētā pētījuma veikšanai Sabiedrības stacionārā „Latvijas Onkoloģijas centrs”.

Pētījums uzsākams pēc Ētikas komitejas atzinuma saņemšanas un atzinuma kopijas iesniegšanas Zinātnes daļā.

Valdes priekšsēdētāja


A.Slokenberga

SABIEDRĪBA
Z.V
RĪGAS
AUSTRUMU
KLĪNISKĀ
UNIVERSITĀTES
SLIMNĪCA
AR IEROBEŽOTU ATBILDĪBU

Sagatavoja:
Ita Sprukule
67014578
Ita.sprukule@aslimnica.lv

Nr9.

Informācija pacientam

Informācija pacientam

Cien. kungs/kundze,

Liels paldies, ka piekritāt piedalīties pētījumā. Mēs augstu novērtējam Jūsu veltīto laiku un pūles. Tas kalpos par ieguldījumu slimību agrīnā noteikšanas metožu attīstībā.

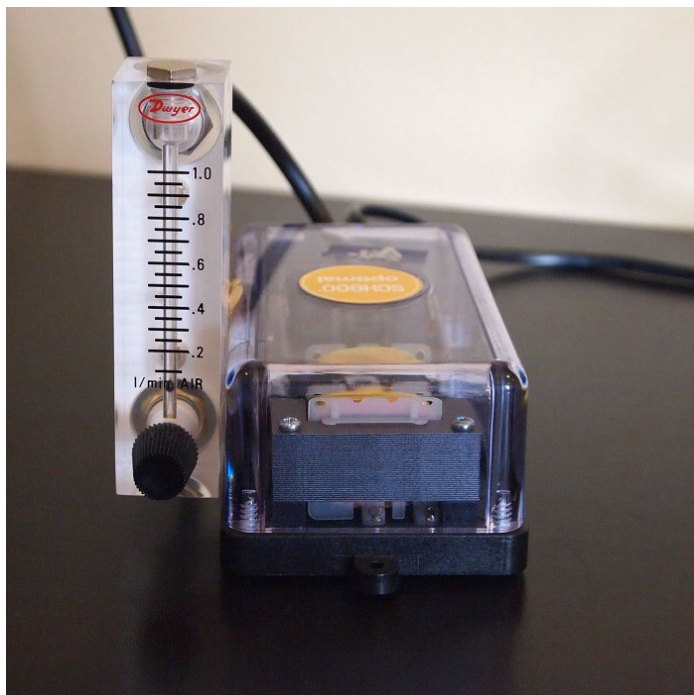
Ieteikumi pirms elptesta veikšanas:

- Lai procedūra būtu veiksmīga, mēs lūdzam Jūsu pilnu uzmanību, un rūpīgi sekot instrukcijām;
- Procedūras laikā lūgums ir nesarunāties, kā arī pirms tās izslēgt mobilo telefonu;
- Lūdzu, informējiet mūs, ja esat smēķējis pēdējo divu stundu laikā;
- Procedūra var būt nogurdinoša, lūdzu, dodiet ziņu (vienosimies par signālu), ja tās laikā ir pašsajūtas izmaiņas
- Elptesta veikšanas laikā lūdzam Jūs elpot tikai caur muti un savācējierīci.

Nr10.

Izelpas gāzu pārnese process sorbenta caurulēs

Izelpas paraugi pēc nonākšanas savācējmaisos ir jāpārnes sorbenta caurulēs, kuras tiek sūtītas uz laboratoriju *Technion* institūtā. Šim procesam ir nepieciešamās ierīces parādītas 10.1. – 10.6. attēlā.



10.1. attēls. Pumpis un plūsmas ātruma noteikšanas mērierīce

Ir pieejamas divu veidu sorbenta caurules:

1) vienreiz lietojamās, kurām pirms piepildīšanas ar Supelco ierīci, tiek atdalītas noslēdzošās daļas abos caurules galos, pēc ekspozīcijas abi tās gali tiek noslēgti ar sarkaniem uzgaļiem.



10.2. attēls. Supelco ierīce



10.3. attēls. Vienreiz lietojamā sorbenta caurule



10.4. attēls. Aizvērta vienreiz lietojamā sorbenta caurule

2) vairākkārt lietojamās – tām abos galos noslēdzošās daļās ir zeltīta krāsojuma uzgaļi, kurus atskrūvē procesa sākumā un aizskrūvē, tā beigās.



10.5. attēls. Vairākkārt lietojamā sorbenta caurule



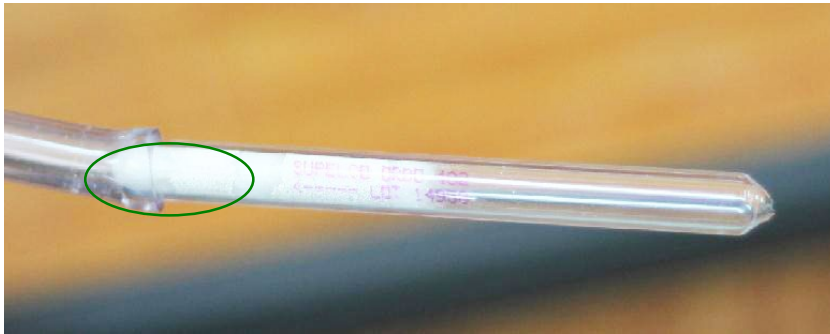
10.6. attēls. Īsa caurule, kuru izmanto savācējmaisa un sorbenta caurules savienošanai

Nr11.

Desorbcijas process

Desorbcijas procesa etapi:

1. Pievienojot sorbenta cauruli pumpim, uz caurules esošai bultiņai jānorāda pumpja virzienā (11.1 attēls).



11.1. attēls. Sorbenta caurule, kas savienota ar pumpi, aplī norāde uz bultiņas virzienu

2. Pie sorbenta caurules pievieno īso cauruli, kura tālāk tiek savienota ar savācējmaisu (11.2 un 11.3 attēls).



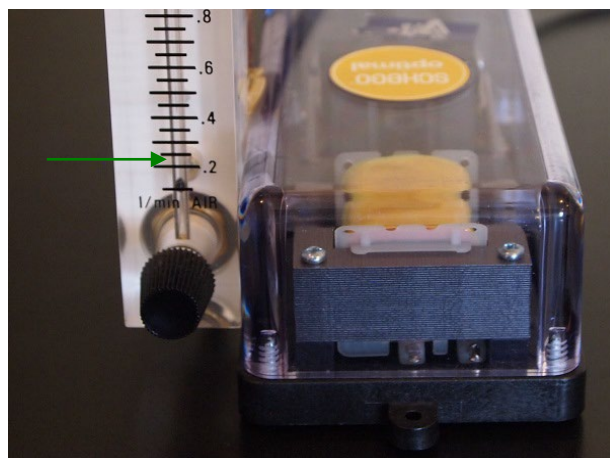
11.2. attēls. Sorbenta caurule un īsā caurule



11.3. attēls. Sorbenta caurule, īsā caurule un savācējmaiss

3. Ieslēdz pumpi.

4. Pielāgo plūsmas ātrumu 0.1 L/min – brīdis, kad melnā bumbiņa mērierīcē sasniedz šo atzīmi. Soļi no 1.– 4. ir jāveic maksimāli ātri, lai nezaudētu savāktās gāzes. Plūsmas ātrums nedrīkst pārsniegt 0.2 L/min (11.4. attēls).



11.4. attēls. Pumpis, bultiņa norāda uz plūsmas ātrumu 0.1 L/min

5. Jānogaida, kamēr viss savācējmaisā saturs ir izgājis cauri sorbenta caurulei (šis process var aizņemt 7 – 9 minūtes).

6. Atvieno savācējmaisu un īso cauruli no sorbenta caurules, uzliek uzgali.

7. Atvieno sorbenta cauruli no pumpja, uzliek uzgali.

8. Uzlīmē pacienta kodu sorbenta caurulei (11.5. attēls).



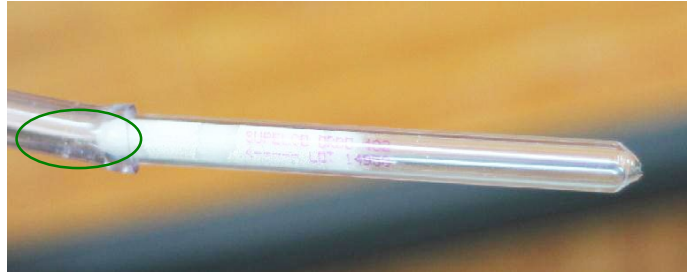
11.5. attēls. Sorbenta caurule ar pacienta kodu

Nr12.

Vides gaisa parauga savākšana sorbenta caurulē

Vides gaisa paraugs tiek saglabāts katras darba dienas beigās, to izmantos tālākā kalibrācijā.

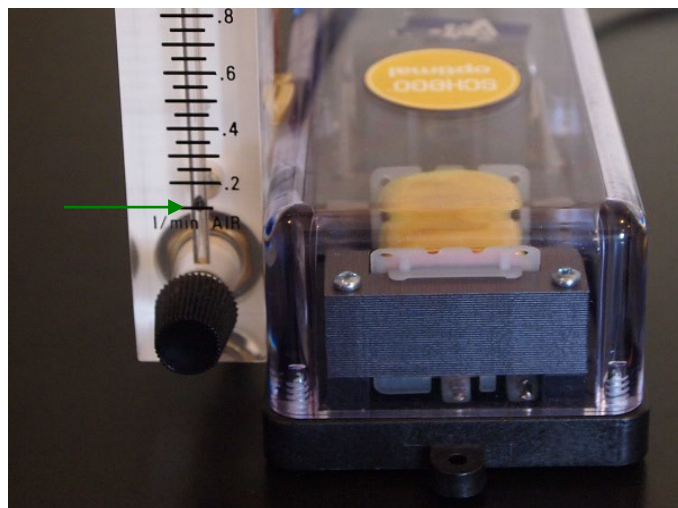
1. Pievienojot sorbenta cauruli pumpim, uz caurules esošai bultiņai jānorāda pumpja virzienā (12.1. attēls).



12.1. attēls. Sorbenta caurule savienota ar pumpi

2. Ieslēdz pumpi.

3. Pielāgo plūsmas ātrumu 0.1 L/min – brīdis, kad melnā bumbiņa mērierīcē sasniedz šo atzīmi. Plūsmas ātrums nedrīkst pārsniegt 0.2 L/min (12.2. attēls).



12.2. attēls. Pumpis, bultiņa norāda uz plūsmas ātrumu 0.1 L/min

4. Nogaida 8 minūtes, kuru laikā vides gaiss tiek sūknēts cauri sorbenta caurulei.

5. Atvieno sorbenta cauruli no pumpja.

6. Sizver abus sorbenta caurules galus.

7. Pievieno uzlīmi ar datuma un laika norādi.

Nr13.

Savācējmaisu (*Mylar bags*) tīrīšana

Pēc tam, kad izelpas paraugs ir pārvietots no maisa sorbenta caurulē, maiss tiek tīrīts, lai būtu iespējama tā atkārtota lietošana. Šim procesam izmanto 99,995% tīru gaisu – nulles gaisu (tā sastāvā oglekļa dioksīdu ir mazāk par 0,1 daļiņu uz miljonu). 13.1. attēlā parādīts nulles gaisa ģenerators.



13.1. attēls. 99.995% tīra gaisa – nulles gaisa ģenerators

1. Atver savācējmaisa abus aizbāžņus.
2. Pievieno savācējmaismam caurules, lai nodrošinātu 99.995% tīra gaisa plūsmu ~ minūti (13.2).



13.2. attēls. Savācējmaisi ar caurulēm tiek savienoti ar ģeneratoru, tīrā gaisa plūsma

3. Atvieno apakšējo aizbāzni un viegli piespiežot maisu, nodrošina tīrā gaisa izplūdi no tā (13.3. attēls).



13.3. attēls. Viegli piespiežot maisu, nodrošina tīrā gaisa izplūdi no savācējmaisa

4. Atkārto procesa 3. posmu 10 minūtes.

5. Pēc 10 minūtēm ātri aizver abus savācējmaisa aizbāžņus, lai novērstu kontamināciju. Tādējādi maisu var izmantot atkārtoti (attēls 13.4.).



13.4. attēls. Atkārtotai izmantošanai sagatavoti savācējmaisi

Savācējierīces tīršana ir jāveic vienu reizi nedēļā, to veic, nodrošinot nulles gaisa caurplūdi ~ 10min.

Izmantotā literatūra

1. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *European Journal of Cancer*. 2014;50(7):1330-1344. doi:10.1016/J.EJCA.2014.01.029
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3): 209-249. doi:https://doi.org/10.3322/caac.21660
4. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020&2013;40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. 2022;47. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101404
5. Song Y, Liu X, Cheng W, Li H, Zhang D. The global, regional and national burden of stomach cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Scientific Reports*. 2022;12(1):11542. doi:10.1038/s41598-022-15839-7
6. United Nations, Department of Economic and Social Affairs PD. *World Population Prospects 2022: Methodology of the United Nations Population Estimates and Projections*. New York; 2022. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf.
7. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World journal of gastroenterology*. 2022;28(12):1187-1203. doi:10.3748/wjg.v28.i12.1187
8. Commission E, Innovation D-G for R and, Advisors G of CS. *Cancer Screening in the European Union*. Brussels: Publications Office of the European Union; 2022. doi:doi/10.2777/867180
9. Hamashima, C., Kim, Y. CK. Decision & Deliberative Processes, Hospital and Clinical Practices. In: *Comparison of Guidelines and Management for Gastric Cancer Screening between Korea and Japan*. Philadelphia, PA, USA: ISPOR 20th Annual International Meeting, Value in Health, Vol. 18, No. 3 (May 2015); 2015:1. <https://www.ispor.org/docs/default-source/isor-20th-annual-international-meeting/phs150--strong-u-hamashima-c-u-sup-1-sup-strong-kim-y-sup-2-sup-choi-ks-sup-2-sup-br-sup-1-sup-national-cancer-center-tokyo-japan-sup-2-sup-national-cancer-control-institute>.
10. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2023;57(2). https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2023/02000/Helicobacter_pylori_World_Gastroenterology.2.aspx.
11. Leja M, You W, Camargo MC, Saito H. Implementation of gastric cancer screening – the global experience. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(6):1093-1106. doi:10.1016/j.bpg.2014.09.005
12. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*. 1992;52(24):6735 LP – 6740. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/52/24/6735.abstract>.

13. Kato M, Asaka M. Recent Development of Gastric Cancer Prevention. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2012;42(11):987-994. doi:10.1093/jjco/hys151
14. Bornschein J, Bird-Lieberman EL, Malfertheiner P. The Rationale and Efficacy of Primary and Secondary Prevention in Adenocarcinomas of the Upper Gastrointestinal Tract. *Digestive Diseases*. 2019;37(5):381-393. doi:10.1159/000499706
15. Padda J, Khalid K, Cooper AC, Jean-Charles G. Association Between Helicobacter pylori and Gastric Carcinoma. *Cureus*. 2021;13(5):e15165-e15165. doi:10.7759/cureus.15165
16. Network TCGAR, Bass AJ, Thorsson V, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202. <https://doi.org/10.1038/nature13480>.
17. Reyes VE. Helicobacter pylori and Its Role in Gastric Cancer. *Microorganisms*. 2023;11(5). doi:10.3390/microorganisms11051312
18. Kim J, Yum S, Kang C, Kang S-J. Gene-gene interactions in gastrointestinal cancer susceptibility. *Oncotarget*; Vol 7, No 41. 2016. <https://www.oncotarget.com/article/11701/text/>.
19. Haick H, Broza YY, Mochalski P, Ruzsanyi V, Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chemical Society reviews*. 2014;43(5):1423-1449. doi:10.1039/c3cs60329f
20. Einoch Amor R, Nakhleh MK, Barash O, Haick H. Breath analysis of cancer in the present and the future. *European Respiratory Review*. 2019;28(152):190002. doi:10.1183/16000617.0002-2019
21. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11):4012. doi:10.3390/ijms21114012
22. Li Y, Feng A, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 2022;29:10732748221099228. doi:10.1177/10732748221099227
23. Hu H-M, Tsai H-J, Ku H-Y, et al. Survival outcomes of management in metastatic gastric adenocarcinoma patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):23142. doi:10.1038/s41598-021-02391-z
24. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents: Volume VIII*. (Parkin SL; Ferlay, J; Teppo, L; Thomas, DB DW, ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002. https://heronet.epa.gov/heronet/index.cfm/reference/download/reference_id/729990.
25. Curado, M.P., Edwards, B., Shin, H.R., Storm, H., Ferlay, J., Heanue, M., Boyle P. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX*. (Curado, M.P., Edwards, B., Shin, H.R., Storm, H., Ferlay, J., Heanue, M., Boyle P, ed.). Lyon, France: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2007.
26. D. Forman, F. Bray DHB, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler MP, E. Steliarova-Foucher RS and JF. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume X*. 164th ed. (D. Forman, F. Bray DHB, C. Gombe Mbalawa, B. Kohler MP, E. Steliarova-Foucher RS and JF, eds.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
27. F. Bray, M. Colombet LM, M. Piñeros, A. Znaor RZ and JF. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume XI*. 166th ed. (F. Bray, M. Colombet LM, M. Piñeros, A. Znaor

- RZ and JF, eds.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021.
28. Slimību profilakses un kontroles centrs. Health Statistics Database. Vecuma standartizētie ļaundabīgu audzēju saslimstības rādītāji uz 100 000 iedzīvotāju. https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/lv/Health/Health__Saslimstiba_Slimibu_Izplatiba__Onkologija/?tablelist=true. Published 2023. Accessed April 25, 2023.
 29. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore medical journal*. 2014;55(12):621-628. doi:10.11622/smedj.2014174
 30. Januszewicz W, Turkot MH, Malfertheiner P, Regula J. A Global Perspective on Gastric Cancer Screening: Which Concepts Are Feasible, and When? *Cancers*. 2023;15(3). doi:10.3390/cancers15030664
 31. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NCT, Lordick F. Gastric cancer. *The Lancet*. 2020;396(10251):635-648. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
 32. World Health Organization. ICD-10 Version: 2016. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C15-C26>. Published 2016. Accessed May 3, 2020.
 33. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):97-100. doi:10.1007/s10120-011-0040-6
 34. Gonzalez RS. Pathology Outlines. Stomach, General WHO classification, 5th edition. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachWHOclassification.html>. Published 2021. Accessed April 26, 2023.
 35. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition*. 7th ed. (Stephen B. Edge, David R. Byrd, Carolyn C. Compton, April G. Fritz, Frederick L. Greene AT, ed.). Chicago, IL, USA: Springer; 2015. https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC_7th_Ed_Cancer_Staging_Manual.pdf.
 36. Yu Y. A new molecular classification of gastric cancer proposed by Asian Cancer Research Group (ACRG). *Translational Gastrointestinal Cancer; Vol 5, No 1 (January 28, 2016): Translational Gastrointestinal Cancer*. 2015. <https://tgc.amegroups.com/article/view/8574>.
 37. Li B, Zhang F, Niu Q, et al. A molecular classification of gastric cancer associated with distinct clinical outcomes and validated by an XGBoost-based prediction model. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*. 2023;31:224-240. doi:<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.12.014>
 38. Hange N, Somagutta M, Bobba S, et al. Visibility of gastric cancer awareness programs. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2021;8(9):4605-4610. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20213573
 39. Jackson SS, Marks MA, Katki HA, et al. Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: Quantification of the contribution of risk factors. *Cancer*. 2022;128(19):3531-3540. doi:<https://doi.org/10.1002/cncr.34390>
 40. Li CH, Haider S, Shiah Y-J, Thai K, Boutros PC. Sex Differences in Cancer Driver Genes and Biomarkers. *Cancer Research*. 2018;78(19):5527-5537. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0362
 41. Li CH, Prokopec SD, Sun RX, et al. Sex differences in oncogenic mutational processes. *Nature Communications*. 2020;11(1):4330. doi:10.1038/s41467-020-

42. 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;49(7):742-749. doi:10.1016/j.dld.2017.03.019
43. de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* Infection and Gender: A Meta-Analysis of Population-Based Prevalence Surveys. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006;51(12):2292-2301. doi:10.1007/s10620-006-9210-5
44. Torres-Roman JS, Alvarez CS, Guerra-Canchari P, et al. Sex and age differences in mortality trends of gastric cancer among Hispanic/Latino populations in the United States, Latin America, and the Caribbean. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;16. doi:10.1016/j.lana.2022.100376
45. Lou L, Wang L, Zhang Y, et al. Sex difference in incidence of gastric cancer: an international comparative study based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2020;10(1):e033323. doi:10.1136/bmjopen-2019-033323
46. Ashktorab H, Kupfer SS, Brim H, Carethers JM. Racial Disparity in Gastrointestinal Cancer Risk. *Gastroenterology*. 2017;153(4):910-923. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.018
47. Delon C, Brown KF, Payne NWS, Kotrotsios Y, Vernon S, Shelton J. Differences in cancer incidence by broad ethnic group in England, 2013–2017. *British Journal of Cancer*. 2022;126(12):1765-1773. doi:10.1038/s41416-022-01718-5
48. Kolonel LN, Nomura AM, Hirohata T, Hankin JH, Hinds MW. Association of diet and place of birth with stomach cancer incidence in Hawaii Japanese and Caucasians. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2478-2485. doi:10.1093/ajcn/34.11.2478
49. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International Journal of Epidemiology*. 2007;36(1):66-76. doi:10.1093/ije/dyl275
50. Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Lokar K, Zadnik V. Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: a comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiology and Oncology*. 2020;54(1):1-13. doi:doi:10.2478/raon-2020-0008
51. Huang RJ, Shah SC, Camargo MC, Palaniappan L, Hwang JH. County Rurality and Socioeconomic Deprivation Is Associated With Reduced Survival From Gastric Cancer in the United States. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1555-1557.e2. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.006
52. Sun D, Lei L, Xia C, et al. Sociodemographic disparities in gastric cancer and the gastric precancerous cascade: A population-based study. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 2022;23. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100437
53. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013;22(8):1395-1408. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0042
54. Hirabayashi M, Inoue M, Sawada N, et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. *Cancer epidemiology*. 2019;63:101622. doi:10.1016/j.canep.2019.101622

55. Scherübl H. Excess Body Weight and Gastrointestinal Cancer Risk. *Visceral Medicine*. 2021;37(4):261-266. doi:10.1159/000515444
56. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and health*. 2020;42:e2020004. doi:10.4178/epih.e2020004
57. Lee H-W, Huang D, Shin W-K, et al. Obesity at early adulthood increases risk of gastric cancer from the Health Examinees-Gem (HEXA-G) study. *PLOS ONE*. 2022;17(2):e0260826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260826>.
58. Xie F, You Y, Huang J, et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(1):4-13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.09.009>
59. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):339-349. doi:10.1007/s10120-015-0582-0
60. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2019;14(1):26-38. doi:10.5114/pg.2018.80001
61. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2022;18(4):353-362. doi:<https://doi.org/10.1111/ajco.13704>
62. Vitelli-Storelli F, Rubín-García M, Pelucchi C, et al. Family History and Gastric Cancer Risk: A Pooled Investigation in the Stomach Cancer Pooling (STOP) Project Consortium. *Cancers*. 2021;13(15). doi:10.3390/cancers13153844
63. Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2018;3(12):874-883. doi:10.1016/S2468-1253(18)30237-1
64. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):e386-e397. doi:10.1016/S1470-2045(20)30219-9
65. Lim HJ, Zhuang L, Fitzgerald RC. Current advances in understanding the molecular profile of hereditary diffuse gastric cancer and its clinical implications. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2023;42(1):57. doi:10.1186/s13046-023-02622-3
66. Tacheci I, Repak R, Podhola M, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) – A Helicobacter-opposite point. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2021;50-51:101728. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101728>
67. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: clinical and genetic perspectives. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58(1):1 LP – 11. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106346
68. Ikegawa S. A short history of the genome-wide association study: where we were and where we are going. *Genomics & informatics*. 2012;10(4):220-225. doi:10.5808/GI.2012.10.4.220
69. Hess T, Maj C, Gehlen J, et al. Dissecting the genetic heterogeneity of gastric cancer. *eBioMedicine*. 2023;92. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104616
70. Weizmann Institute of Science. Human Gene Database. Gene Cards.

- <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PSCA>. Published 2023. Accessed April 28, 2023.
71. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-678. doi:10.1038/nature05911
 72. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature genetics*. 2008;40(8):955-962. doi:10.1038/ng.175
 73. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics*. 2010;42(12):1118-1125. doi:10.1038/ng.717
 74. Julià A, Domènech E, Ricart E, et al. A genome-wide association study on a southern European population identifies a new Crohn's disease susceptibility locus at *em>RBX1-EP300*. *Gut*. 2013;62(10):1440 LP – 1445. doi:10.1136/gutjnl-2012-302865
 75. Weersma RK, Stokkers PCF, Cleynen I, et al. Confirmation of Multiple Crohn's Disease Susceptibility Loci in a Large Dutch-Belgian Cohort. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3). https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2009/03000/Confirmation_of_Multiple_Crohn_s_Disease.22.aspx.
 76. Latiano A, Palmieri O, Latiano T, et al. Investigation of multiple susceptibility loci for inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. *PloS one*. 2011;6(7):e22688-e22688. doi:10.1371/journal.pone.0022688
 77. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature genetics*. 2011;43(3):246-252. doi:10.1038/ng.764
 78. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature genetics*. 2011;43(8):761-767. doi:10.1038/ng.873
 79. Matesanz F, González-Pérez A, Lucas M, et al. Genome-wide association study of multiple sclerosis confirms a novel locus at 5p13.1. *PloS one*. 2012;7(5):e36140-e36140. doi:10.1371/journal.pone.0036140
 80. Consortium IMSG, 2 WTCCC, Sawcer S, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214-219. doi:10.1038/nature10251
 81. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature genetics*. 2009;41(7):776-782. doi:10.1038/ng.401
 82. Zheng Y, Lei T, Jin G, et al. LncPSCA in the 8q24.3 risk locus drives gastric cancer through destabilizing DDX5. *EMBO reports*. 2021;22(11):e52707. doi:<https://doi.org/10.15252/embr.202152707>
 83. Raff AB, Gray A, Kast WM. Prostate stem cell antigen: a prospective therapeutic and diagnostic target. *Cancer letters*. 2009;277(2):126-132. doi:10.1016/j.canlet.2008.08.034
 84. Lochhead P, Frank B, Hold GL, et al. Genetic variation in the prostate stem cell antigen gene and upper gastrointestinal cancer in white individuals.

- Gastroenterology*. 2011;140(2):435-441. doi:10.1053/j.gastro.2010.11.001
85. Ichikawa H, Sugimoto M, Uotani T, et al. Influence of Prostate Stem Cell Antigen Gene Polymorphisms on Susceptibility to Helicobacter pylori-associated Diseases: A Case-control Study. *Helicobacter*. 2015;20(2):106-113. doi:10.1111/hel.12183
 86. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PloS one*. 2013;8(5):e63698-e63698. doi:10.1371/journal.pone.0063698
 87. García-González MA, Bujanda L, Quintero E, et al. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease. *International Journal of Cancer*. 2015;137(6):1362-1373. doi:10.1002/ijc.29500
 88. Thabet K, Asimakopoulos A, Shojaei M, et al. MBOAT7 rs641738 increases risk of liver inflammation and transition to fibrosis in chronic hepatitis C. *Nature communications*. 2016;7:12757. doi:10.1038/ncomms12757
 89. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nature Genetics*. 2015;47(12):1443-1448. doi:10.1038/ng.3417
 90. Crusius JBA, Canzian F, Capellá G, et al. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST). *Annals of Oncology*. 2008;19(11):1894-1902. doi:10.1093/annonc/mdn400
 91. Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M, Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter pylori infection and Helicobacter pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176463>.
 92. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3369-3377. doi:10.1200/JCO.2013.50.6832
 93. Shah SC, Boffetta P, Johnson KC, et al. Occupational exposures and odds of gastric cancer: a StoP project consortium pooled analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2020;49(2):422-434. doi:10.1093/ije/dyz263
 94. Ekström AM, Eriksson M, Hansson L-E, et al. Occupational Exposures and Risk of Gastric Cancer in a Population-based Case-Control Study. *Cancer Research*. 1999;59(23):5932-5937.
 95. Scherübl H. Tobacco Smoking and Gastrointestinal Cancer Risk. *Visceral Medicine*. 2022;38(3):217-222. doi:10.1159/000523668
 96. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1345-1422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8
 97. Nieminen AA, Kontto J, Puolakkainen P, Virtamo J, Kokkola A. Long-term gastric cancer risk in male smokers with atrophic corpus gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54(2):145-151. doi:10.1080/00365521.2019.1566492
 98. Yamamichi N, Hirano C, Shimamoto T, et al. Associated Factors of Atrophic Gastritis Diagnosed by Double-Contrast Upper Gastrointestinal Barium X-Ray Radiography:

- A Cross-Sectional Study Analyzing 6,901 Healthy Subjects in Japan. *PLOS ONE*. 2014;9(10):e111359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111359>.
99. Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in Helicobacter pylori-positive subjects. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(3):675-681. doi:10.1023/a:1017901110580
 100. Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet N. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46(11):1031-1037. doi:10.1016/j.dld.2014.08.034
 101. Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992;84(16):1261-1266. doi:10.1093/jnci/84.16.1261
 102. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(7):689-701. doi:10.1007/s10552-008-9132-y
 103. Praud D, Rota M, Pelucchi C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2018;27(2):124-133. doi:10.1097/CEJ.0000000000000290
 104. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Vol 83. Lyon, France; 2004. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>.
 105. Li W-Y, Han Y, Xu H-M, et al. Smoking status and subsequent gastric cancer risk in men compared with women: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Cancer*. 2019;19(1):377. doi:10.1186/s12885-019-5601-9
 106. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Personal Habits and Indoor Combustions. Volume 100 E. A Review of Human Carcinogens*. Vol 100. France; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304391/>.
 107. Li LF, Chan RLY, Lu L, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *International journal of molecular medicine*. 2014;34(2):372-380. doi:10.3892/ijmm.2014.1786
 108. Bateson MC. Cigarette smoking and Helicobacter pylori infection. *Postgraduate medical journal*. 1993;69(807):41-44. doi:10.1136/pgmj.69.807.41
 109. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection: cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;315(7121):1489-1492. doi:10.1136/bmj.315.7121.1489
 110. Marakoglu K, Eke AA, Civi S. Smoking as an important factor increasing risk of Helicobacter pylori. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2008;19(2):133-134. https://www.academia.edu/19980132/Smoking_as_an_important_factor_increasing_risk_of_Helicobacter_pylori.
 111. Hishida A, Matsuo K, Goto Y, et al. Smoking behavior and risk of Helicobacter pylori infection, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(3):669-673. https://journal.waocp.org/article_25199_610a75ac1d86b2c5988e6fcdd471ba7d.pdf.

112. Santibáñez M, Aguirre E, Belda S, et al. Relationship between tobacco, cagA and vacA il virulence factors and bacterial load in patients infected by Helicobacter pylori. *PloS one*. 2015;10(3):e0120444-e0120444. doi:10.1371/journal.pone.0120444
113. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for Helicobacter pylori eradication. *The American journal of medicine*. 2006;119(3):217-224. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.003
114. Itskoviz D, Boltin D, Leibovitzh H, et al. Smoking increases the likelihood of Helicobacter pylori treatment failure. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2017;49(7):764-768. doi:10.1016/j.dld.2017.03.010
115. Pan K, Zhang L, Gerhard M, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut*. 2016;65(1):9 LP – 18. doi:10.1136/gutjnl-2015-309197
116. Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2016;21 Suppl 1:3-7. doi:10.1111/hel.12332
117. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer*. 2015;51(18):2820-2832. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.010
118. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006;118(12):3030-3044. doi:10.1002/ijc.21731
119. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-353. doi:10.1136/gut.49.3.347
120. 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. *The Lancet Global health*. 2016;4(9):e609-16. doi:10.1016/S2214-109X(16)30143-7
121. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. January 2020. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7
122. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of Helicobacter pylori Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;59(8):1698-1709. doi:10.1007/s10620-014-3063-0
123. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018;23(S1):e12514. doi:10.1111/hel.12514
124. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
125. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecancermedicalscience*. 2009;3:159. doi:10.3332/ecancer.2009.159
126. Haruko Tashiro and Malcolm K Brenner. Immunotherapy against cancer-related viruses. *Cell Research*. 2017;27(1):59-73. doi:10.1038/cr.2016.153
127. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:713. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00713>.

128. El-Sharkawy A, Al Zaidan L, Malki A. Epstein–Barr Virus-Associated Malignancies: Roles of Viral Oncoproteins in Carcinogenesis . *Frontiers in Oncology* . 2018;8:265. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2018.00265>.
129. Mishra R, Welsh R, Szomolanyi-Tsuda E. NK cells and virus-related cancers. *Critical reviews in oncogenesis*. 2014;19(1-2):107-119. doi:10.1615/critrevoncog.2014010866
130. Grywalska E, Rolinski J. Epstein-Barr Virus–Associated Lymphomas. *Seminars in Oncology*. 2015;42(2):291-303. doi:<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.030>
131. Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *The open virology journal*. 2015;9:7-28. doi:10.2174/1874357901509010007
132. Sousa H, Pinto-Correia A-L, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: the question is what is the significance? *World journal of gastroenterology*. 2008;14(27):4347-4351. doi:10.3748/wjg.14.4347
133. Liu X, Liu J, Qiu H, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2015;15:782. doi:10.1186/s12885-015-1813-9
134. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014;63(2):236-243. doi:10.1136/gutjnl-2013-304531
135. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-Positive Gastric Adenocarcinomas: A Distinct Clinicopathologic Entity With a Low Frequency of Lymph Node Involvement. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(4):664-670. doi:10.1200/JCO.2004.08.061
136. Koriyama C, Akiba S, Itoh T, et al. E-cadherin and beta-catenin expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and their prognostic significance. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(29):3925-3931. doi:10.3748/wjg.v13.i29.3925
137. Chang MS, Kim WH. Epstein-Barr virus in human malignancy: a special reference to Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2005;37(5):257-267. doi:10.4143/crt.2005.37.5.257
138. Shen H, Zhong M, Wang W, et al. EBV infection and MSI status significantly influence the clinical outcomes of gastric cancer patients. *Clinica Chimica Acta*. 2017;471:216-221. doi:10.1016/J.CCA.2017.06.006
139. Tan GW, Visser L, Tan LP, van den Berg A, Diepstra A. The Microenvironment in Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2018;7(2):40. doi:10.3390/pathogens7020040
140. Junhun Cho M-SK and K-MK. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer*. 2016;16(1):1-7. doi:doi.org/10.5230/jgc.2016.16.1.1
141. Nogueira C, Mota M, Gradiz R, et al. Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *Infectious agents and cancer*. 2017;12:41. doi:10.1186/s13027-017-0151-8
142. Lartigue J De. Evidence Builds for Tumor Mutational Burden as Immunotherapy Biomarker. *OncologyLive*. 2018;19(17). <https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2018/vol-19-no-17/evidence->

- builds-for-tumor-mutational-burden-as-immunotherapy-biomarker.
143. Galuppini F, Dal Pozzo CA, Deckert J, Loupakis F, Fassan M, Baffa R. Tumor mutation burden: from comprehensive mutational screening to the clinic. *Cancer cell international*. 2019;19:209. doi:10.1186/s12935-019-0929-4
 144. Folprecht G. Tumor mutational burden as a new biomarker for PD-1 antibody treatment in gastric cancer. *Cancer Communications*. 2019;39(1):74. doi:10.1186/s40880-019-0417-1
 145. Kim J, Kim B, Kang SY, et al. Tumor Mutational Burden Determined by Panel Sequencing Predicts Survival After Immunotherapy in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in oncology*. 2020;10:314. doi:10.3389/fonc.2020.00314
 146. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome medicine*. 2017;9(1):34. doi:10.1186/s13073-017-0424-2
 147. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget*. 2016;7(22):32925-32932. doi:10.18632/oncotarget.9076
 148. Smyth EC, Committee on behalf of the EG, Verheij M, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_5):v38-v49. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
 149. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Gastric Cancer, Version 2.2018 — May 22, 2018. NCCN Guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Published 2018. Accessed December 15, 2018.
 150. Almhanna K, Antonia S. PD-L1 Antibodies for EBV-Positive Gastric Cancer, Going Beyond PD-L1 Expression and Microsatellite Instability. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;110(3):221-222. doi:10.1093/jnci/djx215
 151. Christos N. Miliotis FJS. Multi-layered control of PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2020;6(13):1-15. doi:10.20517/2394-4722.2020.1
 152. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nature Medicine*. 2018;24(9):1449-1458. doi:10.1038/s41591-018-0101-z
 153. Xie T, Liu Y, Zhang Z, et al. Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md: 1997)*. 2020;43(4):139-144. doi:10.1097/CJI.0000000000000316
 154. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell Therapy of Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma With Autologous Epstein-Barr Virus-Targeted Cytotoxic T Lymphocytes. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(35):8942-8949. doi:10.1200/JCO.2005.02.6195
 155. Magalhães H, Fontes-Sousa M, Machado and M. Promising Targeted Therapies Genes And Prognostic Biomarkers Of Gastric Cancer. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;73(4):262–272. doi:10.1155/2018/2732408
 156. Ju X, Shen R, Huang P, et al. Predictive relevance of PD-L1 expression with pre-existing TILs in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(59):99372-99381. doi:10.18632/oncotarget.22079

157. van Zyl DG, Mautner J, Delecluse H-J. Progress in EBV Vaccines . *Frontiers in Oncology* . 2019;9:104. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00104>.
158. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Science translational medicine*. 2011;3(107):107fs7-107fs7. doi:10.1126/scitranslmed.3002878
159. Sharma S, Rouse RH. Are we there yet? The never-ending quest for an Epstein-Barr virus vaccine. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(5):1836-1838. doi:10.1172/JCI128370
160. Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, et al. Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget*. 2015;6(28):24750-24779. doi:10.18632/oncotarget.4990
161. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in Helicobacter pylori-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*. 2018;1869(1):42-52. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.11.003>
162. Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer – the importance of Hedgehog/GLI signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Communication and Signaling*. 2017;15(1):15. doi:10.1186/s12964-017-0171-4
163. Hoft SG, Noto CN, DiPaolo RJ. Two Distinct Etiologies of Gastric Cancer: Infection and Autoimmunity. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;9:752346. doi:10.3389/fcell.2021.752346
164. Kanehisa Laboratories. GenomeNET. KEGG PATHWAY Database, Gastric cancer – Homo sapiens (human). <https://www.genome.jp/pathway/hsa05226>. Published 2023. Accessed May 5, 2023.
165. Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. The Origins of Gastric Cancer From Gastric Stem Cells: Lessons From Mouse Models. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017;3(3):331-338. doi:10.1016/j.jcmgh.2017.01.013
166. Song Y, Wang Y, Tong C, et al. A unified model of the hierarchical and stochastic theories of gastric cancer. *British Journal of Cancer*. 2017;116(8):973-989. doi:10.1038/bjc.2017.54
167. Liabeuf D, Oshima M, Stange DE, Sigal M. Stem Cells, *Helicobacter pylori*, and Mutational Landscape: Utility of Preclinical Models to Understand Carcinogenesis and to Direct Management of Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1067-1087. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.252
168. Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression . *Frontiers in Microbiology* . 2018;9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00005>.
169. Wong MCS, Huang J, Chan PSF, et al. Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. *JAMA Network Open*. 2021;4(7):e2118457-e2118457. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18457
170. Yang D, Hendifar A, Lenz C, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2011;2(2):77-84. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2010.025
171. American Cancer Society. Stomach Cancer Survival Rates. 5-year relative survival

- rates for stomach cancer. <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Published 2020. Accessed May 1, 2020.
172. Liu J-Y, Peng C-W, Yang X-J, Huang C-Q, Li Y. The prognosis role of AJCC/UICC 8(th) edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *American journal of translational research*. 2018;10(1):292-303.
 173. Pelucchi C, Lunet N, Boccia S, et al. The stomach cancer pooling (StoP) project: study design and presentation. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2015;24(1):16-23. doi:10.1097/CEJ.0000000000000017
 174. Instituto De Saúde Pública Da Universidade Do Porto. Research Groups. Stomach cancer Pooling (StoP) Project. <http://ispup.up.pt/research/epiunit/finished-projects/finished-projects/296/>. Published 2015.
 175. Stop Project Consortium. StoP Project. Study Summary. <http://stop-project.org/reservedArea>. Published 2020.
 176. European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342. Published 2021. Accessed May 6, 2023.
 177. Directorate-General for Health and Food Safety. *Council Recommendation on Strengthening Prevention through Early Detection: A New EU Approach on Cancer Screening Replacing Council Recommendation 2003/878/EC*. Brussels; 2022. https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new-approach_en.
 178. Science Advice for Policy by European Academies. *Improving Cancer Screening in the European Union, Evidence Review Report No. 10*. Brussels; 2022. <https://sapea.info/topic/cancer-screening/>.
 179. The European Cancer Organisation. European Cancer Organisation. Towards gastric cancer screening implementation in the European Union. <https://www.europecancer.org/eu-projects/resource/togas>. Published 2023. Accessed May 6, 2023.
 180. International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer. IARC and partners to tackle gastric cancer in Europe through. <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-and-partners-to-tackle-gastric-cancer-in-europe-through-h-pylori-eradication/>. Published 2022. Accessed May 6, 2023.
 181. International Agency for Research on Cancer. *Preamble for Primary Prevention*. Lyon; 2019. <https://handbooks.iarc.fr/preambles/>.
 182. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353 LP – 1367. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
 183. Malfertheiner P, Megraud, F; Morain CA, Gisbert JP, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
 184. International Agency for Research on Cancer. *Preamble for Secondary Prevention*. Lyon, France; 2019. <https://handbooks.iarc.fr/preambles/>.
 185. Bray, F., Colombet, M., Pineros, M., Znaor, A., Zanetti, M., Ferlay J. International Agency of Cancer Research. Cancer Incidence in Five Continents, Vol XI. https://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Pages/registry_summary.aspx. Published 2017. Accessed July 1, 2020.
 186. Bornschein J, Leja M. The global challenge of a healthy stomach. *Best Practice &*

- Research Clinical Gastroenterology.* 2014;28(6):949-951.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.008>
187. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2012;47(2):136-147. doi:10.3109/00365521.2011.645501
 188. Amal H, Leja M, Funka K, et al. Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. *Gut.* 2016;65(3):400 LP – 407. doi:10.1136/gutjnl-2014-308536
 189. Stefan Lönnberg, Škerija M, Malila N, et al. Cancer screening: policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. In: Tit Albreht RK and MV den B, ed. *European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control.* Ljubljana: National Institute of Public Health and Scientific Institute of Public health, Brussels, Belgium; 2017:39-77. https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf.
 190. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Port. *Endoscopy.* 2019;51(04):365-388. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0859-1883>.
 191. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;71(9):1724 LP – 1762. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
 192. Liou J-M, Malfertheiner P, Lee Y-C, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut.* 2020;69(12):2093 LP – 2112. doi:10.1136/gutjnl-2020-322368
 193. Gouzerh F, Bessière J-M, Ujvari B, Thomas F, Dujon AM, Dormont L. Odors and cancer: Current status and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer.* 2022;1877(1):188644. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188644>
 194. Broza YY, Zuri L, Haick H. Combined Volatolomics for Monitoring of Human Body Chemistry. *Scientific Reports.* 2014;4(1):4611. doi:10.1038/srep04611
 195. Filipiak W, Mochalski P, Filipiak A, et al. A Compendium of Volatile Organic Compounds (VOCs) Released By Human Cell Lines. *Current medicinal chemistry.* 2016;23(20):2112-2131. doi:10.2174/0929867323666160510122913
 196. Owlstone Medical. Breath Analysis in Clinical Trials. *Breath Analysis in Clinical Trials.* <https://www.owlstonemedical.com/about/blog/2018/dec/7/breath-analysis-clinical-trials/>. Published 2018. Accessed March 25, 2020.
 197. Phillips M. Breath Tests in Medicine. *Scientific American.* 1992;267(1):74-79. <http://www.jstor.org/stable/24939140>.
 198. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24(10):1587-1600. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x
 199. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2016;66. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

200. Abd Rahim MA, Johani FH, Shah SA, Hassan MR, Abdul Manaf MR. ¹³C-Urea Breath Test Accuracy for *Helicobacter pylori* Infection in the Asian Population: A Meta-Analysis. *Annals of global health*. 2019;85(1):110. doi:10.5334/aogh.2570
201. Perets TT, Gingold-Belfer R, Leibovitz H, et al. Optimization of ¹³C-urea breath test threshold levels for the detection of *Helicobacter pylori* infection in a national referral laboratory. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019;33(2):e22674. doi:10.1002/jcla.22674
202. Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, Charles G. Irvin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer DRT. American Thoracic Society Documents An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Me*. 2011;184:602–615. doi:10.1164/rccm.912011ST
203. Essat M, Harnan S, Gomersall T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2016;47(3):751 LP – 768. doi:10.1183/13993003.01882-2015
204. Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(2):191-198. doi:10.1016/j.mayocp.2017.11.012
205. Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine*. 2018;97(21):e10554-e10554. doi:10.1097/MD.00000000000010554
206. van der Schee M, Pinheiro H, Gaude E. Breath biopsy for early detection and precision medicine in cancer. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:ed84-ed84. doi:10.3332/ecancer.2018.ed84
207. Pereira J, Porto-Figueira P, Cavaco C, et al. Breath analysis as a potential and non-invasive frontier in disease diagnosis: an overview. *Metabolites*. 2015;5(1):3-55. doi:10.3390/metabo5010003
208. Karamanou M, Androutsos G. Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794) and the birth of respiratory physiology. *Thorax*. 2013;68(10):978 LP – 979. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203840
209. Hubbard RS. DETERMINATION OF ACETONE IN EXPIRED AIR. *Journal of Biological Chemistry*. 1920;43(1):57-65. <http://www.jbc.org/content/43/1/57.short>.
210. Jones M. American Chemical Society. Gas Chromatography-Mass Spectrometry A National Historic Chemical Landmark. <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/gas-chromatography-mass-spectrometry.html>. Published 2019. Accessed January 21, 2020.
211. Hanna GB, Boshier PR, Markar SR, Romano A. Accuracy and Methodologic Challenges of Volatile Organic Compound–Based Exhaled Breath Tests for Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2019;5(1):e182815-e182815. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2815
212. Geer Wallace MA, Pleil JD. Dataset of breath research manuscripts curated using PubMed search strings from 1995-2016. *Data in brief*. 2018;18:1711-1724. doi:10.1016/j.dib.2018.04.063
213. European Commission. European Commission, Environment. VOC Solvents Directive. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:01999L0013-20101201>. Published 1999. Accessed

January 21, 2020.

214. Ministru kabinets. Latvijas Republikas tiesību akti. Noteikumi par gaistošo organisko savienojumu emisijas ierobežošanu no noteiktiem produktiem. <https://likumi.lv/doc.php?id=155476/>. Published 2007. Accessed January 21, 2020.
215. United States Environmental Protection Agency. Indoor Air Quality (IAQ). Technical Overview of Volatile Organic Compounds. <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds#references>. Published 2017. Accessed January 21, 2020.
216. Kaloumenou M, Skotadis E, Lagopati N, Efsthopoulos E, Tsoukalas D. Breath Analysis: A Promising Tool for Disease Diagnosis -The Role of Sensors. *Sensors*. 2022;22(3). doi:10.3390/s22031238
217. Mazzone PJ. Analysis of Volatile Organic Compounds in the Exhaled Breath for the Diagnosis of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(7):774-780. doi:<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817c7439>
218. Mule NM, Patil DD, Kaur M. A comprehensive survey on investigation techniques of exhaled breath (EB) for diagnosis of diseases in human body. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021;26:100715. doi:<https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100715>
219. Ahmed N. Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) – Working Principle and Applications. <https://www.scribd.com/document/549342137/6-Gas-Chromatography-Mass-Spectrometry-GC-MS-Working-Principle-and-Applications#>. Published 2013. Accessed May 14, 2023.
220. Shimadzu Corporatio. Shimadzu’s Fundamental Guide to Gas Chromatography Mass Spectrometry (GCMS). First Edition. <https://www.shimadzu.eu.com/sites/shimadzu.seg/files/SEG/GCMSBASIC.pdf>. Published 2020. Accessed May 14, 2023.
221. Das S, Pal M. Review—Non-Invasive Monitoring of Human Health by Exhaled Breath Analysis: A Comprehensive Review. *Journal of The Electrochemical Society*. 2020;167(3):37562. doi:10.1149/1945-7111/ab67a6
222. Wang Y, Shen C, Li J, et al. Thermal desorption extraction proton transfer reaction mass spectrometer (TDE-PTR-MS) for rapid determination of residual solvent and sterilitant in disposable medical devices. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2011;55(5):1213-1217. doi:10.1016/j.jpba.2011.03.002
223. Romano A, Hanna GB. Identification and quantification of VOCs by proton transfer reaction time of flight mass spectrometry: An experimental workflow for the optimization of specificity, sensitivity, and accuracy. *Journal of mass spectrometry : JMS*. 2018;53(4):287-295. doi:10.1002/jms.4063
224. Liu T, Guo L, Wang M, et al. Review on Algorithm Design in Electronic Noses: Challenges, Status, and Trends. *Intelligent Computing*. 2023;2:12. doi:10.34133/icomputing.0012
225. Hintzen KFH, Grote J, Wintjens AGWE, et al. Breath analysis for the detection of digestive tract malignancies: systematic review. *BJS Open*. 2021;5(2):zrab013. doi:10.1093/bjsopen/zrab013
226. Xiang L, Wu S, Hua Q, Bao C, Liu H. Volatile Organic Compounds in Human Exhaled Breath to Diagnose Gastrointestinal Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.606915>.
227. Abela JE, Skeldon KD, Stuart RC, Padgett MJ. Exhaled ethane concentration in patients with cancer of the upper gastrointestinal tract – a proof of concept study.

- Bioscience trends*. 2009;3(3):110-114.
228. Amal H, Leja M, Broza YY, et al. Geographical variation in the exhaled volatile organic compounds. *Journal of breath research*. 2013;7(4):47102. doi:10.1088/1752-7155/7/4/047102
 229. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, Španěl P, Smith D, Hanna GB. Selected ion flow tube mass spectrometry analysis of exhaled breath for volatile organic compound profiling of esophago-gastric cancer. *Analytical chemistry*. 2013;85(12):6121-6128. doi:10.1021/ac4010309
 230. Xu Z, Broza YY, Ionsecu R, et al. A nanomaterial-based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions. *British journal of cancer*. 2013;108(4):941-950. doi:10.1038/bjc.2013.44
 231. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma. *Annals of surgery*. 2015;262(6):981-990. doi:10.1097/SLA.0000000000001101
 232. Shehada N, Brönstrup G, Funka K, Christiansen S, Leja M, Haick H. Ultrasensitive Silicon Nanowire for Real-World Gas Sensing: Noninvasive Diagnosis of Cancer from Breath Volatolome. *Nano Letters*. 2015;15(2):1288-1295. doi:10.1021/nl504482t
 233. Chen Y, Zhang Y, Pan F, et al. Breath Analysis Based on Surface-Enhanced Raman Scattering Sensors Distinguishes Early and Advanced Gastric Cancer Patients from Healthy Persons. *ACS nano*. 2016;10(9):8169-8179. doi:10.1021/acsnano.6b01441
 234. Daniel DAP, Thangavel K. Breathomics for Gastric Cancer Classification Using Back-propagation Neural Network. *Journal of medical signals and sensors*. 2016;6(3):172-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034740/>.
 235. Zou X, Zhou W, Lu Y, et al. Exhaled gases online measurements for esophageal cancer patients and healthy people by proton transfer reaction mass spectrometry. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(11):1837-1843. doi:<https://doi.org/10.1111/jgh.13380>
 236. Tong H, Wang Y, Li Y, et al. Volatile organic metabolites identify patients with gastric carcinoma, gastric ulcer, or gastritis and control patients. *Cancer cell international*. 2017;17:108. doi:10.1186/s12935-017-0475-x
 237. Markar SR, Wiggins T, Antonowicz S, et al. Assessment of a Noninvasive Exhaled Breath Test for the Diagnosis of Oesophagogastric Cancer. *JAMA oncology*. 2018;4(7):970-976. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0991
 238. Schuermans VNE, Li Z, Jongen ACHM, et al. Pilot Study: Detection of Gastric Cancer From Exhaled Air Analyzed With an Electronic Nose in Chinese Patients. *Surgical innovation*. 2018;25(5):429-434. doi:10.1177/1553350618781267
 239. Ślęfarska-Wolak D, Heinzle C, Leihner A, et al. Volatilomic Signatures of AGS and SNU-1 Gastric Cancer Cell Lines. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022;27(13). doi:10.3390/molecules27134012
 240. Zhang Y, Gao G, Liu H, et al. Identification of volatile biomarkers of gastric cancer cells and ultrasensitive electrochemical detection based on sensing interface of Au-Ag alloy coated MWCNTs. *Theranostics*. 2014;4(2):154-162. doi:10.7150/thno.7560
 241. Buszewski B, Ulanowska A, Ligor T, Jackowski M, Kłodzińska E, Szeliga J. Identification of volatile organic compounds secreted from cancer tissues and bacterial cultures. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the*

- biomedical and life sciences.* 2008;868(1-2):88-94.
doi:10.1016/j.jchromb.2008.04.038
242. Leisher A, Ślefarska D, Leja M, et al. The Volatilomic Footprints of Human HGC-27 and CLS-145 Gastric Cancer Cell Lines. *Frontiers in molecular biosciences.* 2020;7:607904. doi:10.3389/fmolb.2020.607904
 243. Mochalski P, Leja M, Ślefarska-Wolak D, et al. Identification of Key Volatile Organic Compounds Released by Gastric Tissues as Potential Non-Invasive Biomarkers for Gastric Cancer. *Diagnostics.* 2023;13(3). doi:10.3390/diagnostics13030335
 244. Sponring A, Filipiak W, Mikoviny T, et al. Release of Volatile Organic Compounds from the Lung Cancer Cell Line NCI-H2087 In Vitro. *Anticancer Research.* 2009;29(1):419 LP – 426. <http://ar.iiarjournals.org/content/29/1/419.abstract>.
 245. Brunner C, Szymczak W, Höllriegl V, et al. Discrimination of cancerous and non-cancerous cell lines by headspace-analysis with PTR-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2010;397(6):2315-2324. doi:10.1007/s00216-010-3838-x
 246. Sulé-Suso J, Pysanenko A, Spanel P, Smith D. Quantification of acetaldehyde and carbon dioxide in the headspace of malignant and non-malignant lung cells in vitro by SIFT-MS. *The Analyst.* 2009;134(12):2419-2425. doi:10.1039/b916158a
 247. Thriumani R, Zakaria A, Hashim YZH-Y, et al. A study on volatile organic compounds emitted by in-vitro lung cancer cultured cells using gas sensor array and SPME-GCMS. *BMC Cancer.* 2018;18(1):362. doi:10.1186/s12885-018-4235-7
 248. Barash O, Peled N, Tisch U, Bunn PA, Hirsch FR, Haick H. Classification of lung cancer histology by gold nanoparticle sensors. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2012;8(5):580-589. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.10.001>
 249. Filipiak W, Sponring A, Filipiak A, et al. TD-GC-MS analysis of volatile metabolites of human lung cancer and normal cells in vitro. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2010;19(1):182-195. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0162
 250. Chen X, Xu F, Wang Y, et al. A study of the volatile organic compounds exhaled by lung cancer cells in vitro for breath diagnosis. *Cancer.* 2007;110(4):835-844. doi:10.1002/cncr.22844
 251. Poli D, Goldoni M, Caglieri A, et al. Breath analysis in non small cell lung cancer patients after surgical tumour resection. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis.* 2008;79 Suppl 1:64-72.
 252. Amal H, Ding L, Liu B, et al. The scent fingerprint of hepatocarcinoma: in-vitro metastasis prediction with volatile organic compounds (VOCs). *International journal of nanomedicine.* 2012;7:4135-4146. doi:10.2147/IJN.S32680
 253. Yusof HM, Ab-Rahim S, Wan Ngah WZ, Nathan S, A Jamal AR, Mazlan M. Metabolomic characterization of colorectal cancer cell lines highlighting stage-specific alterations during cancer progression. *BioImpacts : BI.* 2021;11(2):147-156. doi:10.34172/bi.2021.22
 254. Zimmermann D, Hartmann M, Moyer MP, Nolte J, Baumbach JI. Determination of volatile products of human colon cell line metabolism by GC/MS analysis. *Metabolomics.* 2007;3(1):13-17. doi:10.1007/s11306-006-0038-y
 255. De Vietro N, Aresta AM, Picciariello A, Rotelli MT, Zambonin C. Determination of VOCs in Surgical Resected Tissues from Colorectal Cancer Patients by Solid Phase

- Microextraction Coupled to Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *Applied Sciences*. 2021;11(15). doi:10.3390/app11156910
256. Silva C, Perestrelo R, Silva P, Capelinha F, Tomás H, Câmara JS. Volatome pattern of breast cancer and cancer-free tissues as a powerful strategy to identify potential biomarkers. *Analyst*. 2019;144(14):4153-4161. doi:10.1039/C9AN00263D
 257. He J, Sinues PM-L, Hollmén M, Li X, Detmar M, Zenobi R. Fingerprinting Breast Cancer vs. Normal Mammary Cells by Mass Spectrometric Analysis of Volatiles. *Scientific Reports*. 2014;4(1):5196. doi:10.1038/srep05196
 258. Kwak J, Gallagher M, Ozdener MH, et al. Volatile biomarkers from human melanoma cells. *Journal of Chromatography B*. 2013;931:90-96. doi:https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.05.007
 259. Abaffy T, Duncan R, Riemer DD, et al. Differential volatile signatures from skin, naevi and melanoma: a novel approach to detect a pathological process. *PloS one*. 2010;5(11):e13813-e13813. doi:10.1371/journal.pone.0013813
 260. Schmidt K, Podmore I. Current Challenges in Volatile Organic Compounds Analysis as Potential Biomarkers of Cancer. *Journal of biomarkers*. 2015;2015:981458. doi:10.1155/2015/981458
 261. Serasanambati M, Broza YY, Marmur A, Haick H. Profiling Single Cancer Cells with Volatolomics Approach. *iScience*. 2019;11:178-188. doi:10.1016/j.isci.2018.12.008
 262. Serasanambati M, Broza YY, Haick H. Volatile Compounds Are Involved in Cellular Crosstalk and Upregulation. *Advanced Biosystems*. 2019;3(10):1900131. doi:https://doi.org/10.1002/adbi.201900131
 263. Yoon HI, Hong Y-C, Cho S-H, et al. Exposure to volatile organic compounds and loss of pulmonary function in the elderly. *European Respiratory Journal*. 2010;36(6):1270 LP – 1276. doi:10.1183/09031936.00153509
 264. Dragonieri S, Quaranta VN, Carratu P, Ranieri T, Resta O. Influence of age and gender on the profile of exhaled volatile organic compounds analyzed by an electronic nose. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2016;42(2):143-145. doi:10.1590/S1806-37562015000000195
 265. King J, Kupferthaler A, Unterkofler K, et al. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. *Journal of Breath Research*. 2009;3(2):27006. doi:10.1088/1752-7155/3/2/027006
 266. Krilaviciute A, Leja M, Kopp-Schneider A, et al. Associations of diet and lifestyle factors with common volatile organic compounds in exhaled breath of average-risk individuals. *Journal of Breath Research*. 2019;13(2):26006. doi:10.1088/1752-7163/aaf3dc
 267. Calenic B, Miricescu D, Greabu M, et al. Oxidative stress and volatile organic compounds: interplay in pulmonary, cardio-vascular, digestive tract systems and cancer. *Open Chemistry*. 2015;(1). doi:https://doi.org/10.1515/chem-2015-0105
 268. Besa V, Teschler H, Kurth I, et al. Exhaled volatile organic compounds discriminate patients with chronic obstructive pulmonary disease from healthy subjects. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:399-406. doi:10.2147/COPD.S76212
 269. Ibrahim B, Basanta M, Cadden P, et al. Non-invasive phenotyping using exhaled volatile organic compounds in asthma. *Thorax*. 2011;66(9):804 LP – 809. doi:10.1136/thx.2010.156695

270. Trefz P, Obermeier J, Lehbrink R, Schubert JK, Miekisch W, Fischer D-C. Exhaled volatile substances in children suffering from type 1 diabetes mellitus: results from a cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2019;9(1):15707. doi:10.1038/s41598-019-52165-x
271. Neupane S, Peverall R, Richmond G, et al. Exhaled Breath Isoprene Rises During Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(7):e97 LP-e98. doi:10.2337/dc16-0461
272. Pijls KE, Smolinska A, Jonkers DMAE, et al. A profile of volatile organic compounds in exhaled air as a potential non-invasive biomarker for liver cirrhosis. *Scientific reports*. 2016;6:19903. doi:10.1038/srep19903
273. De Vincentis A, Vespasiani-Gentilucci U, Sabatini A, Antonelli-Incalzi R, Picardi A. Exhaled breath analysis in hepatology: State-of-the-art and perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(30):4043-4050. doi:10.3748/wjg.v25.i30.4043
274. Chen X, Wang F, Lin L, et al. Association of Smoking with Metabolic Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11):2235. doi:10.3390/ijms18112235
275. Lee M-S, LeBouf RF, Son Y-S, Koutrakis P, Christiani DC. Nicotine, aerosol particles, carbonyls and volatile organic compounds in tobacco- and menthol-flavored e-cigarettes. *Environmental Health*. 2017;16(1):42. doi:10.1186/s12940-017-0249-x
276. Jia Z, Zhang H, Ong CN, et al. Detection of Lung Cancer: Concomitant Volatile Organic Compounds and Metabolomic Profiling of Six Cancer Cell Lines of Different Histological Origins. *ACS omega*. 2018;3(5):5131-5140. doi:10.1021/acsomega.7b02035
277. Elmassry MM, Piechulla B. Volatilomes of Bacterial Infections in Humans . *Frontiers in Neuroscience* . 2020;14:257. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00257>.
278. Smolinska A, Tedjo DI, Blanchet L, et al. Volatile metabolites in breath strongly correlate with gut microbiome in CD patients. *Analytica Chimica Acta*. 2018;1025:1-11. doi:<https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.03.046>
279. Leja M, Amal H, Lasina I, et al. Analysis of the effects of microbiome-related confounding factors on the reproducibility of the volatolomic test. *Journal of Breath Research*. 2016;10(3):37101. doi:10.1088/1752-7155/10/3/037101
280. Gostner JM, Zeisler J, Alam MT, et al. Cellular reactions to long-term volatile organic compound (VOC) exposures. *Scientific Reports*. 2016;6(1):37842. doi:10.1038/srep37842
281. Sukul P, Schubert JK, Oertel P, et al. FEV manoeuvre induced changes in breath VOC compositions: an unconventional view on lung function tests. *Scientific Reports*. 2016;6(1):28029. doi:10.1038/srep28029
282. Bikov A, Paschalaki K, Logan-Sinclair R, et al. Standardised exhaled breath collection for the measurement of exhaled volatile organic compounds by proton transfer reaction mass spectrometry. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(1):43. doi:10.1186/1471-2466-13-43
283. Jia Z, Patra A, Kutty VK, Venkatesan T. Critical Review of Volatile Organic Compound Analysis in Breath and In Vitro Cell Culture for Detection of Lung Cancer. *Metabolites*. 2019;9(3):52. doi:10.3390/metabo9030052
284. Mohsen Sohrabi; Li Zhang; Kai Zhang; Adnan Ahmetagic and Ming Q Wei. Volatile Organic Compounds as Novel Markers for the Detection of Bacterial Infections. *Clin*

- Microbial*. 2014;3(3):1-6. doi:10.4172/2327-5073.1000151
285. Filipiak W, Filipiak A, Sponring A, et al. Comparative analyses of volatile organic compounds (VOCs) from patients, tumors and transformed cell lines for the validation of lung cancer-derived breath markers. *Journal of breath research*. 2014;8(2):27111. doi:10.1088/1752-7155/8/2/027111
 286. Hanai Y, Shimono K, Oka H, Baba Y, Yamazaki K, Beauchamp GK. Analysis of volatile organic compounds released from human lung cancer cells and from the urine of tumor-bearing mice. *Cancer cell international*. 2012;12(1):7. doi:10.1186/1475-2867-12-7
 287. Peled N, Barash O, Tisch U, et al. Volatile fingerprints of cancer specific genetic mutations. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*. 2013;9(6):758-766. doi:10.1016/j.nano.2013.01.008
 288. Max Roser. Human Development Index (HDI). *Online Resource*. 2019. <https://ourworldindata.org/human-development-index#citation>.
 289. National Center for Health Statistics. The Centers for Disease Control and Prevention. Adult Tobacco Use Information. https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm. Published 2017.
 290. World Health Organization. ICD-10. 2020 ICD-10-CM Diagnosis Code Z87.891 Personal history of nicotine dependence. <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Z00-Z99/Z77-Z99/Z87-/Z87.891>. Published 2020.
 291. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Ritz J, et al. Methods for Pooling Results of Epidemiologic Studies: The Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(11):1053-1064. doi:10.1093/aje/kwj127
 292. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-188. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
 293. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
 294. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(11):1119-1129. doi:10.1016/s0895-4356(00)00242-0
 295. Peleteiro B, Lunet N, Barros R, Vecchia C, Barros H. Peleteiro B, Lunet N, Barros R, La Vecchia C, Barros H. Factors contributing to the underestimation of Helicobacter pylori-associated gastric cancer risk in a high-prevalence population. *Cancer Causes Control* 21(8): 1257-1264. *Cancer causes & control: CCC*. 2010;21:1257-1264. doi:10.1007/s10552-010-9553-2
 296. Ekström AM, Held M, Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121(4):784-791. doi:10.1053/gast.2001.27999
 297. Annibale B, Lahner E, Santucci A, et al. CagA and VacA are immunoblot markers of past Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis. *Helicobacter*. 2007;12(1):23-30. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00467.x
 298. Cancer Research UK. Stomach cancer incidence statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence#heading-One>. Published 2018. Accessed

- December 15, 2018.
299. Connor B. Weir; Arif Jan. StatPearls. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>. Published 2019. Accessed February 2, 2020.
 300. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. BMI classification. <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>. Published 2006. Accessed May 2, 2020.
 301. Ryan JL, Morgan DR, Dominguez RL, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2009;89(1):80-90. doi:10.1038/labinvest.2008.103
 302. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2004;21(2):263-265. doi:10.1093/bioinformatics/bth457
 303. Rohlfs R V, Weir BS. Distributions of Hardy-Weinberg equilibrium test statistics. *Genetics*. 2008;180(3):1609-1616. doi:10.1534/genetics.108.088005
 304. Pankaj Sharma JFM. *Stroke Genetics*. second. (Pankaj Sharma JFM, ed.). Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-56210-0
 305. Linck E, Battey CJ. Minor allele frequency thresholds dramatically affect population structure inference with genomic datasets. *bioRxiv*. January 2018:188623. doi:10.1101/188623
 306. Adams JU. Transcriptome: Connecting the Genome to Gene Function. *Nature Education*. 2008;1(1):195. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/transcriptome-connecting-the-genome-to-gene-function-605/#>.
 307. Howie BN, Donnelly P, Marchini J. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS genetics*. 2009;5(6):e1000529-e1000529. doi:10.1371/journal.pgen.1000529
 308. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
 309. Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P. A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nature Genetics*. 2007;39(7):906-913. doi:10.1038/ng2088
 310. Johnson AD, Handsaker RE, Pulit SL, Nizzari MM, O'Donnell CJ, de Bakker PIW. SNAP: a web-based tool for identification and annotation of proxy SNPs using HapMap. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2008;24(24):2938-2939. doi:10.1093/bioinformatics/btn564
 311. Shabalin AA. Matrix eQTL: ultra fast eQTL analysis via large matrix operations. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2012;28(10):1353-1358. doi:10.1093/bioinformatics/bts163
 312. Bojko B, Gorynski K, Gomez-Rios GA, et al. Solid phase microextraction fills the gap in tissue sampling protocols. *Analytica chimica acta*. 2013;803:75-81. doi:10.1016/j.aca.2013.08.031
 313. Mochalski P, King J, Klieber M, et al. Blood and breath levels of selected volatile organic compounds in healthy volunteers. *The Analyst*. 2013;138(7):2134-2145. doi:10.1039/c3an36756h
 314. Kędziora K, Wasiak W. Extraction media used in needle trap devices-Progress in development and application. *Journal of chromatography A*. 2017;1505:1-17.

- doi:10.1016/j.chroma.2017.05.030
315. Alonso M, Castellanos M, Besalú E, Sanchez JM. A headspace needle-trap method for the analysis of volatile organic compounds in whole blood. *Journal of Chromatography A*. 2012;1252:23-30. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.06.083>
316. Geer Wallace MA, Pleil JD, Mentese S, Oliver KD, Whitaker DA, Fent KW. Calibration and performance of synchronous SIM/scan mode for simultaneous targeted and discovery (non-targeted) analysis of exhaled breath samples from firefighters. *Journal of chromatography A*. 2017;1516:114-124. doi:10.1016/j.chroma.2017.07.082
317. 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. doi:10.1007/s10120-018-0812-3
318. Tomasz Ligor, Clemens Ager, Konrad Schwarz, Wojciech Zebrowski AA; BB. Comparison of Proton Transfer Reaction-MassSpectrometry and Gas Chromatography–MassSpectrometry in Analysis of Breath Samples. *Chem Anal*. 2009;54:329. <http://beta.chem.uw.edu.pl/chemanal/PDFs/2009/CHAN2009V54P00329.pdf>.
319. Steeghs M, Bais HP, de Gouw J, et al. Proton-transfer-reaction mass spectrometry as a new tool for real time analysis of root-secreted volatile organic compounds in Arabidopsis. *Plant physiology*. 2004;135(1):47-58. doi:10.1104/pp.104.038703
320. Hashoul D, Haick H. Sensors for detecting pulmonary diseases from exhaled breath. *European Respiratory Review*. 2019;28(152):190011. doi:10.1183/16000617.0011-2019
321. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, et al. Smoking and Helicobacter pylori infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project). *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2019;28(5):390-396. doi:10.1097/CEJ.0000000000000471
322. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, et al. Sex differences in the prevalence of Helicobacter pylori infection: an individual participant data pooled analysis (StoP Project). *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2019;31(5):593-598. doi:10.1097/MEG.0000000000001389
323. Song H-J, Kim K-M. Pathology of epstein-barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut and liver*. 2011;5(2):143-148. doi:10.5009/gnl.2011.5.2.143
324. Al-Batran S-E, Schuler MH, Zvirbule Z, et al. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gast. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(18_suppl):LBA4001-LBA4001. doi:10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA4001
325. Chen M-H, Raffield LM, Mousas A, et al. Trans-ethnic and Ancestry-Specific Blood-Cell Genetics in 746,667 Individuals from 5 Global Populations. *Cell*. 2020;182(5):1198-1213.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.06.045
326. Guo M, Ren Q, Yang F, et al. Association between AMPK α 1 gene polymorphisms and gestational diabetes in the Chinese population: A case-control study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2021;38(11):e14613.

- doi:10.1111/dme.14613
327. Shi Y, Hu Z, Wu C, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1. *Nature genetics*. 2011;43(12):1215-1218. doi:10.1038/ng.978
 328. Yuan J, Zhang Y, Yan F, Zheng X. Association of PRKAA1 gene polymorphisms with chronic hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016;20(6):564-568. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.08.003
 329. Jiang Y, Li W, Lu J, Zhao X, Li L. Association between PRKAA1 rs13361707 T>C polymorphism and gastric cancer risk: Evidence based on a meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(14). https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/04060/Association_between_PRKAA1_rs13361707_T_C.31.aspx.
 330. Li C-L, Zhao J-Q, Zang B. PRKAA1 rs13361707 C/T polymorphism confers decreased susceptibility to esophageal cancer: A case-control study. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(9):e23406. doi:10.1002/jcla.23406
 331. Mei Y, Chen Q, Li Y-P, et al. Genetic polymorphisms of PRKAA1 (AMPK α 1) and postherpetic pain susceptibility: Multicenter, randomized control, and haplotype analysis study. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2023.1128429>.
 332. Kim Y-D, Yim D-H, Eom S-Y, et al. Risk of gastric cancer is associated with PRKAA1 gene polymorphisms in Koreans. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(26):8592-8598. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8592
 333. Sakamoto H, Yoshimura K, Saeki N, et al. Genetic variation in PSCA is associated with susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Nature genetics*. 2008;40(6):730-740. doi:10.1038/ng.152
 334. Gu Y, Dai Q-S, Hua R-X, et al. PSCA s2294008 C>T and rs2976392 G>A polymorphisms contribute to cancer susceptibility: evidence from published studies. *Genes & cancer*. 2015;6(5-6):254-264. doi:10.18632/genesandcancer.63
 335. Matsuo K, Tajima K, Suzuki T, et al. Association of prostate stem cell antigen gene polymorphisms with the risk of stomach cancer in Japanese. *International journal of cancer*. 2009;125(8):1961-1964. doi:10.1002/ijc.24519
 336. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415-1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x
 337. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature genetics*. 2018;50(8):1112-1121. doi:10.1038/s41588-018-0147-3
 338. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022;610(7933):704-712. doi:10.1038/s41586-022-05275-y
 339. Rizzato C, Kato I, Plummer M, Muñoz N, Canzian F. Genetic variation in PSCA and risk of gastric advanced preneoplastic lesions and cancer in relation to *Helicobacter pylori* infection. *PloS one*. 2013;8(9):e73100. doi:10.1371/journal.pone.0073100
 340. Sala N, Muñoz X, Travier N, et al. Prostate stem-cell antigen gene is associated with diffuse and intestinal gastric cancer in Caucasians: Results from the EPIC-EURGAST study. *International Journal of Cancer*. 2012;130(10):2417-2427.

doi:10.1002/ijc.26243

341. Huber W. Basic calculations about the limit of detection and its optimal determination. *Accreditation and Quality Assurance*. 2003;8(5):213-217. doi:10.1007/s00769-003-0626-8
342. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(1):49-63. doi:DOI: 10.1079/PNS2003327
343. Väkeväinen S, Tillonen J, Blom M, Jousimies-Somer H, Salaspuro M. Acetaldehyde Production and Other ADH-Related Characteristics of Aerobic Bacteria Isolated From Hypochlorhydric Human Stomach. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2001;25(3):421-426. doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02230.x
344. Tangerman A. Measurement and biological significance of the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methanethiol and dimethyl sulfide in various biological matrices. *Journal of Chromatography B*. 2009;877(28):3366-3377. doi:https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.05.026
345. Lee H, Kho H-S, Chung J-W, Chung S-C, Kim Y-K. Volatile Sulfur Compounds Produced by *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40(5). doi:10.1097/00004836-200605000-00011
346. Jordan A, Hansel A, Holzinger R, Lindinger W. Acetonitrile and benzene in the breath of smokers and non-smokers investigated by proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). *International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes*. 1995;148(1):L1-L3. doi:https://doi.org/10.1016/0168-1176(95)04236-E
347. Vujasinovic M, Kocar M, Kramer K, Bunc M, Brvar M. Poisoning with 1-propanol and 2-propanol. *Human & experimental toxicology*. 2007;26(12):975-978. doi:10.1177/0960327107087794
348. Schwarz K, Pizzini A, Arendacká B, et al. Breath acetone-aspects of normal physiology related to age and gender as determined in a PTR-MS study. *Journal of breath research*. 2009;3(2):27003. doi:10.1088/1752-7155/3/2/027003
349. DeMartino AW, Zigler DF, Fukuto JM, Ford PC. Carbon disulfide. Just toxic or also bioregulatory and/or therapeutic? *Chemical Society reviews*. 2017;46(1):21-39. doi:10.1039/c6cs00585c
350. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC microbiology*. 2010;10:4. doi:10.1186/1471-2180-10-4
351. Miller SL, Branoff S, Nazaroff WW. Exposure to toxic air contaminants in environmental tobacco smoke: an assessment for California based on personal monitoring data. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*. 1998;8(3):287-311. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9679213/.
352. Kushch I, Arendacká B, Štolc S, et al. Breath isoprene – aspects of normal physiology related to age, gender and cholesterol profile as determined in a proton transfer reaction mass spectrometry study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2008;46(7):1011-1018. doi:https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.181
353. Shestivska V, Spaněl P, Dryahina K, et al. Variability in the concentrations of volatile metabolites emitted by genotypically different strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of applied microbiology*. 2012;113(3):701-713. doi:10.1111/j.1365-2672.2012.05370.x

354. Aghdassi E, Wendland BE, Steinhart AH, Wolman SL, Jeejeebhoy K, Allard JP. Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress. a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(2):348-353. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07226.x
355. Filipiak W, Sponring A, Baur MM, et al. Molecular analysis of volatile metabolites released specifically by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC microbiology*. 2012;12:113. doi:10.1186/1471-2180-12-113
356. Bolden AL, Kwiatkowski CF, Colborn T. New Look at BTEX: Are Ambient Levels a Problem? *Environmental science & technology*. 2015;49(9):5261-5276. doi:10.1021/es505316f
357. Chambers DM, Ocariz JM, McGuirk MF, Blount BC. Impact of cigarette smoking on volatile organic compound (VOC) blood levels in the U.S. population: NHANES 2003-2004. *Environment international*. 2011;37(8):1321-1328. doi:10.1016/j.envint.2011.05.016
358. Walker V, Mills GA. 2-Pentanone production from hexanoic acid by *Penicillium roqueforti* from blue cheese: is this the pathway used in humans? *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:215783. doi:10.1155/2014/215783
359. Trefz P, Koehler H, Klepik K, et al. Volatile emissions from *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis mirror bacterial growth and enable distinction of different strains. *PloS one*. 2013;8(10):e76868-e76868. doi:10.1371/journal.pone.0076868
360. Kulshreshtha NP, Moldoveanu SC. Analysis of pyridines in mainstream cigarette smoke. *Journal of chromatography A*. 2003;985(1-2):303-312. doi:10.1016/s0021-9673(02)01472-3
361. Kamal RM, van Noorden MS, Franzek E, Dijkstra BAG, Loonen AJM, De Jong CAJ. The Neurobiological Mechanisms of Gamma-Hydroxybutyrate Dependence and Withdrawal and Their Clinical Relevance: A Review. *Neuropsychobiology*. 2016;73(2):65-80. doi:10.1159/000443173
362. Emi Y, Sumiyoshi Y, Oki E, Kakeji Y, Fukui Y, Maehara Y. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutylic acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL), the anti-angiogenic metabolites of oral fluoropyrimidine UFT, in patients with gastric cancer. *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica*. 2007;98(12):418—424. <http://europepmc.org/abstract/MED/18260367>.
363. O'Hara ME, Clutton-Brock TH, Green S, Mayhew CA. Endogenous volatile organic compounds in breath and blood of healthy volunteers: examining breath analysis as a surrogate for blood measurements. *Journal of breath research*. 2009;3(2):27005. doi:10.1088/1752-7155/3/2/027005
364. Mills GA, Walker V. Headspace solid-phase microextraction profiling of volatile compounds in urine: application to metabolic investigations. *Journal of chromatography B, Biomedical sciences and applications*. 2001;753(2):259-268. doi:10.1016/s0378-4347(00)00554-5
365. Edwards JE, Rose RL, Hodgson E. The metabolism of nonane, a JP-8 jet fuel component, by human liver microsomes, P450 isoforms and alcohol dehydrogenase and inhibition of human P450 isoforms by JP-8. *Chemico-biological interactions*. 2005;151(3):203-211. doi:10.1016/j.cbi.2004.12.003
366. Jelski W, Chrostek L, Zalewski B, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(8):2101-2105. doi:10.1007/s10620-007-0135-4

367. Orywal K, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in malignant neoplasms. *Clinical and Experimental Medicine*. 2017;17(2):131-139. doi:10.1007/s10238-016-0408-3
368. Guo, Wei, H., Liao, X., Xu, Y., Li, S., Zeng X E. Prognostic value of alcohol dehydrogenase mRNA expression in gastric cancer. *Oncology Letters*. 2018;4(15):5505-5516. doi:10.3892/ol.2018.8007
369. Erhart S, Amann A, Haberlandt E, et al. 3-Heptanone as a potential new marker for valproic acid therapy. *Journal of breath research*. 2009;3(1):16004. doi:10.1088/1752-7155/3/1/016004
370. Walker V, Mills GA. Urine 4-heptanone: a beta-oxidation product of 2-ethylhexanoic acid from plasticisers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001;306(1-2):51-61. doi:10.1016/s0009-8981(01)00390-4
371. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European gastroenterology journal*. 2015;3(3):255-260. doi:10.1177/2050640614566846
372. Cailleux A, Cogny M, Allain P. Blood isoprene concentrations in humans and in some animal species. *Biochemical medicine and metabolic biology*. 1992;47(2):157-160. doi:10.1016/0885-4505(92)90019-u
373. Fall R, Copley SD. Bacterial sources and sinks of isoprene, a reactive atmospheric hydrocarbon. *Environmental microbiology*. 2000;2(2):123-130. doi:10.1046/j.1462-2920.2000.00095.x
374. Velikova VB. Isoprene as a tool for plant protection against abiotic stresses. *Journal of Plant Interactions*. 2008;3(1):1-15. doi:10.1080/17429140701858327
375. Rudnicka J, Kowalkowski T, Ligor T, Buszewski B. Determination of volatile organic compounds as biomarkers of lung cancer by SPME-GC-TOF/MS and chemometrics. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2011;879(30):3360-3366. doi:10.1016/j.jchromb.2011.09.001
376. Kneepkens CM, Lepage G, Roy CC. The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free radical biology & medicine*. 1994;17(2):127-160. doi:10.1016/0891-5849(94)90110-4
377. Ulanowska A, Kowalkowski T, Hryniewicz K, Jackowski M, Buszewski B. Determination of volatile organic compounds in human breath for *Helicobacter pylori* detection by SPME-GC/MS. *Biomedical chromatography : BMC*. 2011;25(3):391-397. doi:10.1002/bmc.1460
378. Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, et al. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. *Journal of breath research*. 2012;6(3):36008. doi:10.1088/1752-7155/6/3/036008
379. Skender L, Brčić I, Karačić V. Urine Analysis for the Evaluation of Environmental Exposures to Aromatic Hydrocarbons. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 2004;59(5):237-244. doi:10.3200/AEOH.59.5.237-244
380. Jelski W, Szmitkowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2008;395(1-2):1-5. doi:10.1016/j.cca.2008.05.001
381. Salaspuro V, Nyfors S, Heine R, Siitonen A, Salaspuro M, Jousimies-Somer H. Ethanol oxidation and acetaldehyde production in vitro by human intestinal strains of *Escherichia coli* under aerobic, microaerobic, and anaerobic conditions. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(10):967-973.

- doi:10.1080/003655299750025057
382. Salmela KS, Roine RP, Höök-Nikanne J, Kosunen TU, Salaspuro M. Acetaldehyde and ethanol production by *Helicobacter pylori*. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29(4):309-312. doi:10.3109/00365529409094841
 383. Hakim M, Broza YY, Barash O, et al. Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical pathways. *Chemical reviews*. 2012;112(11):5949-5966. doi:10.1021/cr300174a
 384. Branton PJ, McAdam KG, Winter DB, Liu C, Duke MG, Proctor CJ. Reduction of aldehydes and hydrogen cyanide yields in mainstream cigarette smoke using an amine functionalised ion exchange resin. *Chemistry Central journal*. 2011;5(1):15. doi:10.1186/1752-153X-5-15
 385. Holzinger R, Warneke C, Hansel A, et al. Biomass burning as a source of formaldehyde, acetaldehyde, methanol, acetone, acetonitrile, and hydrogen cyanide. *Geophysical Research Letters*. 1999;26(8):1161-1164. doi:10.1029/1999GL900156
 386. Pinggera G-M, Lirk P, Bodogri F, et al. Urinary acetonitrile concentrations correlate with recent smoking behaviour. *BJU international*. 2005;95(3):306-309. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05288.x
 387. Mochalski P, Krapf K, Ager C, et al. Temporal profiling of human urine VOCs and its potential role under the ruins of collapsed buildings. *Toxicology mechanisms and methods*. 2012;22(7):502-511. doi:10.3109/15376516.2012.682664
 388. Nagai N, Mukai K, Hirata E, Jin HH, Komatsu M, Yunokawa M. UFT and its metabolite gamma-butyrolactone (GBL) inhibit angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor in advanced cervical carcinoma. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2008;25(2):214-221. doi:10.1007/s12032-007-9023-1
 389. Mochalski P, King J, Unterkofler K, Hinterhuber H, Amann A. Emission rates of selected volatile organic compounds from skin of healthy volunteers. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2014;959(100):62-70. doi:10.1016/j.jchromb.2014.04.006
 390. Amal H, Leja M, Funke K, et al. Breath testing as potential colorectal cancer screening tool. *International journal of cancer*. 2016;138(1):229-236. doi:10.1002/ijc.29701
 391. Silva CL, Perestrelo R, Silva P, Tomás H, Câmara JS. Volatile metabolomic signature of human breast cancer cell lines. *Scientific Reports*. 2017;7(1):43969. doi:10.1038/srep43969
 392. Koch RL, Chrystal EJ, Beaulieu BBJ, Goldman P. Acetamide--a metabolite of metronidazole formed by the intestinal flora. *Biochemical pharmacology*. 1979;28(24):3611-3615. doi:10.1016/0006-2952(79)90407-6
 393. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-59. doi:10.1055/s-0032-1325997
 394. Leja M, Liu H, Haick H. Breath testing: the future for digestive cancer detection. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;7(5):389-391. doi:10.1586/17474124.2013.811033
 395. D.S. Bordin, R.G. Plavnik, V. I. Nevmerzhitskiy, L.I. Butorova, R.A. Abdulkhakov, S.R. Abdulkhakov, Yu.V. Embutnieks INV. *Prevalence of H.Pylori among Medical Employees in Russia.*; 2017. doi:2017-A-93-EHMSG
 396. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic

- Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1372-1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007
397. Rodgers C, van Zanten SV. A meta-analysis of the success rate of *Helicobacter pylori* therapy in Canada. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2007;21(5):295-300. doi:10.1155/2007/419784
 398. Jaka H, Rhee JA, Östlundh L, et al. The magnitude of antibiotic resistance to *Helicobacter pylori* in Africa and identified mutations which confer resistance to antibiotics: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):193. doi:10.1186/s12879-018-3099-4
 399. Arenas A, Serrano C, Quiñones L, et al. High prevalence of clarithromycin resistance and effect on *Helicobacter pylori* eradication in a population from Santiago, Chile: cohort study and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):20070. doi:10.1038/s41598-019-56399-7
 400. Khademi F, Sahebkar A. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on the *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Iran (2010–2020). *Microbial Drug Resistance*. April 2020. doi:10.1089/mdr.2020.0088
 401. Rudzite D, Sudraba A, Daugule I, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *H. pylori* strains isolated from adult dyspeptic patients in Latvia. In: European *Helicobacter* Study Group, ed. *Helicobacter: XXIII International Workshop on Helicobacter and Related Bacteria in Chronic Digestive Inflammation and Gastric Cancer: Rotterdam, September 16-18, 2010: Abstracts / European Helicobacter Study Group*. Cambridge, MA: Wiley-Blackwell Scien. Rotterdam; 2010:392. doi:https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00771.x
 402. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(4):485-495. doi:10.1038/ajg.2014.24
 403. Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(6):933-947. doi:10.1016/j.bpg.2013.09.005
 404. Teng AM, Kvizhinadze G, Nair N, McLeod M, Wilson N, Blakely T. A screening program to test and treat for *Helicobacter pylori* infection: Cost-utility analysis by age, sex and ethnicity. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):156. doi:10.1186/s12879-017-2259-2
 405. Zeng M, Mao X-H, Li J-X, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;386(10002):1457-1464. doi:10.1016/S0140-6736(15)60310-5
 406. Butt J, Varga MG, Wang T, et al. Smoking, *Helicobacter Pylori* Serology, and Gastric Cancer Risk in Prospective Studies from China, Japan, and Korea. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2019;12(10):667-674. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-19-0238
 407. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2004;7(1):46-53. doi:10.1007/s10120-004-0268-5
 408. Rasha I. Salama, Mahmoud W. Emara SMES. Hazarders of Smoking and *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Mucosa among Egyptian Patients with Dyspepsia. *Open Journal of Gastroenterology*. 2021;11(1):1-15.

- doi:10.4236/ojgas.2021.111001
409. Friedenreich CM. Methods for Pooled Analyses of Epidemiologic Studies. *Epidemiology*. 1993;4(4). https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/1993/07000/Methods_for_Pooled_Analyses_of_Epidemiologic.4.aspx.
 410. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *International Journal of Epidemiology*. 1999;28(1):1-9. doi:10.1093/ije/28.1.1
 411. Moayyedi P, Axon ATR, Feltbower R, et al. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of Helicobacter pylori infection. *International Journal of Epidemiology*. 2002;31(3):624-631. doi:10.1093/ije/31.3.624
 412. Cardenas VM, Graham DY. Smoking and Helicobacter pylori infection in a sample of U.S. adults. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2005;16(4):586-590. doi:10.1097/01.ede.0000165365.52904.4a
 413. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC public health*. 2013;13:1215. doi:10.1186/1471-2458-13-1215
 414. Hanafi MI, Mohamed AM. Helicobacter pylori infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*. 2013;88(1):40-45. doi:10.1097/01.EPX.0000427043.99834.a4
 415. Zajacova A, Dowd JB, Aiello AE. Socioeconomic and race/ethnic patterns in persistent infection burden among U.S. adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(2):272-279. doi:10.1093/gerona/gln012
 416. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12(1):82-88. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00474.x
 417. Bures J, Kopacova M, Koupil I, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic. *Helicobacter*. 2006;11(1):56-65. doi:10.1111/j.0083-8703.2006.00369.x
 418. Chen H-L, Chen M-J, Shih S-C, Wang H-Y, Lin I-T, Bair M-J. Socioeconomic status, personal habits, and prevalence of Helicobacter pylori infection in the inhabitants of Lanyu. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(5):278-283. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.11.013>
 419. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of Helicobacter pylori infection in Iran. *Helicobacter*. 2009;14(1):40-46. doi:10.1111/j.1523-5378.2009.00657.x
 420. Naja F, Kreiger N, Sullivan T. Helicobacter pylori infection in Ontario: prevalence and risk factors. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2007;21(8):501-506. doi:10.1155/2007/462804
 421. Tindberg Y, Blennow M, Bengtsson C, Granström M, Granath F, Nyrén O. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: Lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. *Gastroenterology*. 2001;121(2):310-316. doi:<https://doi.org/10.1053/gast.2001.26282>
 422. Kouitcheu Mabeku LB, Noundjeu Ngamga ML, Leundji H. Potential risk factors and

- prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adult patients with dyspepsia symptoms in Cameroon. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):278. doi:10.1186/s12879-018-3146-1
423. Genta RM, Turner KO, Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(3):322-330. doi:10.1111/apt.14162
 424. Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;15(3):271-276. doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02077.x
 425. Flores-Luna L, Bravo MM, Kasamatsu E, et al. Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. *Cancer Epidemiology*. 2020;64:101630. doi:https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101630
 426. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(7):868-876. doi:10.1111/apt.14561
 427. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *Journal of cancer prevention*. 2015;20(1):25-40. doi:10.15430/JCP.2015.20.1.25
 428. Joo Y-E, Park H-K, Myung D-S, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut and liver*. 2013;7(3):303-310. doi:10.5009/gnl.2013.7.3.303
 429. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, et al. Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-952. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.071
 430. Williams JS, Bishu K, Dismuke CE, Egede LE. Sex differences in healthcare expenditures among adults with diabetes: evidence from the medical expenditure panel survey, 2002–2011. <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2178-3>.
 431. Owens GM. Gender differences in health care expenditures, resource utilization, and quality of care. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2008;14(3 Suppl):2-6. doi:10.18553/jmcp.2008.14.S6-A.2
 432. Schröder W, Sommer H, Gladstone BP, et al. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(7):1800-1806. doi:10.1093/jac/dkw054
 433. Hashimoto H, Saito M, Sato J, et al. Indications and classes of outpatient antibiotic prescriptions in Japan: A descriptive study using the national database of electronic health insurance claims, 2012–2015. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:1-8. doi:10.1016/j.ijid.2019.11.009
 434. Kim BJ, Yang C-H, Song HJ, et al. Online registry for nationwide database of *Helicobacter pylori* eradication in Korea: Correlation of antibiotic use density with eradication success. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12646. doi:10.1111/hel.12646
 435. Ying-Ying Yu, Zhen-Ya Song, Ling-Yan Wu H-JY. *Helicobacter pylori* infection status among health check-up populations in China: a 3-year follow-up study. *Int J Clin Exp Me*. 2019;12(7):9152-9157. <http://www.ijcem.com/files/ijcem0093082.pdf>.
 436. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with

- triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(5):668-671. doi:10.3748/wjg.v10.i5.668
437. Silva FM, Zaterka S, Eisig JN, Chehter EZ, Chinzon D, Laudanna AA. Factors affecting *Helicobacter pylori* eradication using a seven-day triple therapy with a proton pump inhibitor, tinidazole and clarithromycin, in Brazilian patients with peptic ulcer. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2001;56:11-16. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0041-87812001000100003.
438. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
439. Nayar DS. Current eradication rate of *Helicobacter pylori* with clarithromycin-based triple therapy in a gastroenterology practice in the New York metropolitan area. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:205—211. doi:10.2147/IDR.S153617
440. Chang YW, Ko WJ, Oh CH, et al. Clarithromycin resistance and female gender affect *Helicobacter pylori* eradication failure in chronic gastritis. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(5):1022-1029. doi:10.3904/kjim.2018.054
441. Nicole Wuppenhorst, Sarah Draeger, Hans Peter Stuger, Beate Hobmaier, Jolanta Vorreiter MK and E-OG. Prospective multicentre study on antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3127 – 3133. doi:10.1093/jac/dku243
442. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *The American journal of pathology*. 1992;140(4):769-774. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1314023>.
443. Truong CD, Feng W, Li W, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2009;28(1):14. doi:10.1186/1756-9966-28-14
444. Abdirad A, Ghaderi-Sohi S, Shuyama K, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a report from Iran in the last four decades. *Diagnostic Pathology*. 2007;2(1):25. doi:10.1186/1746-1596-2-25
445. Ming-Shiang Wu CS, Wu C, Hsu T, Lin M, Ming-Chu Chang, Hsiu-Po Wang and JL. Epstein-Barr Virus—Associated Gastric Carcinomas: Relation to *H. pylori* Infection and Genetic Alterations. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1031–1038. doi:10.1053/gast.2000.7955
446. Xie S-H, Yu IT-S, Tse L-A, Mang OW, Yue L. Sex difference in the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong 1983–2008: Suggestion of a potential protective role of oestrogen. *European Journal of Cancer*. 2013;49(1):150-155. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.004>
447. Camargo MC, Koriyama C, Matsuo K, et al. Case-case comparison of smoking and alcohol risk associations with Epstein-Barr virus-positive gastric cancer. *International journal of cancer*. 2014;134(4):948-953. doi:10.1002/ijc.28402
448. Koriyama, Akiba S, Minakami Y EY. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *Exp Clin Cancer Res*. 2005;24(4):547-553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16471317#>.
449. Nishikawa J, Yoshiyama H, Iizasa H, et al. Epstein-barr virus in gastric carcinoma. *Cancers*. 2014;6(4):2259-2274. doi:10.3390/cancers6042259

450. Lee J-H, Kim S-H, Han S-H, An J-S, Lee E-S, Kim Y-S. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24(3):354-365. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x
451. Yoshiwara, E., Koriyama, C., Akiba, S., Itoh, T., Minakami, Y., Chirinos, J.L., Watanabe, J., Takano, J., Miyagui, J., Hidalgo, H. P, Chacon, Linares V. nEizuru Y. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma in Lima, Peru. *Exp Clin Cancer Res*. 2005;24(1):49-54. https://www.researchgate.net/publication/7799415_Epstein-Barr_virus-associated_gastric_carcinoma_in_Lima_Peru.
452. Abe H, Kaneda A, Fukayama M. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma: Use of Host Cell Machineries and Somatic Gene Mutations. *Pathobiology*. 2015;82(5):212-223. doi:10.1159/000434683
453. Shen H, Zhong M, Wang W, et al. EBV infection and MSI status significantly influence the clinical outcomes of gastric cancer patients. *Clinica Chimica Acta*. 2017;471:216-221. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.006>
454. Ramos MFKP, Pereira MA, Dias AR, et al. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma: clinicopathological characteristics and infection status. *Journal of Surgical Research*. 2017;210:159-168. doi:10.1016/j.jss.2016.11.012
455. American Joint Committee on Cancer. *AJCC 6th Ed Cancer Staging Manual*. 6th ed. (Morrow FLGLPDFGFMBGH, ed.). Chicago, IL, USA: Springer; 2002. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/documents/ajcc6thedcancerstagingmanualpart1.pdf>.
456. Huang, S., Ng, K., Chen, K., Hsu, J., Liu, K., Yeh, T., & Chen T. Prognostic factors in Epstein-Barr virus-associated stage I-III gastric carcinoma: Implications for a unique type of carcinogenesis. *Oncology Reports*. 2014;32(2):530-538. doi:10.3892/or.2014.3234
457. Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, et al. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997;45(3):236-242. doi:10.1016/S0016-5107(97)70265-7
458. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. *Viruses* . 2012;4(12). doi:10.3390/v4123420
459. Fukayama YKHS. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol*. 2005;40(6):570–577. doi:10.1007/s00535-005-1590-3
460. Ang C, Janjigian YY, Shamseddine A, et al. A case of advanced gastric cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2012;5(2):59-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22690259>.
461. Chen T, Yan D, Zheng Z, Yang J, Dong XD (Eric). Evolution in the surgical management of gastric cancer: is extended lymph node dissection back in vogue in the USA? *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):135. doi:10.1186/s12957-017-1204-6
462. Lam S, Tan E, Menezes A, et al. A comparison of the operative outcomes of D1 and D2 gastrectomy performed at a single Western center with multiple surgeons: a retrospective analysis with propensity score matching. *World journal of surgical oncology*. 2018;16(1):136. doi:10.1186/s12957-018-1422-6
463. Barreto SG, Sirohi B. Why should we perform a D2 lymphadenectomy in gastric cancer? *Future Oncology*. 2017;13(23):2009-2012. doi:10.2217/fon-2017-0282

464. Han B. Final results of the FAST study, an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without the anti-CLDN18.2 antibody IMAB362 as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gast. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):207-242. doi:10.1093/annonc/mdw371
465. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. Sept 22. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm577093.htm>. Published 2017.
466. Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS, et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. *Nature genetics*. 2015;47(8):906-910. doi:10.1038/ng.3342
467. Eom S-Y, Hong S-M, Yim D-H, et al. Additive interactions between PRKAA1 polymorphisms and Helicobacter pylori CagA infection associated with gastric cancer risk in Koreans. *Cancer medicine*. 2016;5(11):3236-3335. doi:10.1002/cam4.926
468. Hu N, Wang Z, Song X, et al. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours. *Gut*. 2016;65(10):1611-1618. doi:10.1136/gutjnl-2015-309340
469. Hwang J-Y, Kim D-H, Ji Y-I, et al. Recapitulation of previous genome-wide association studies with two distinct pathophysiological entities of gastric cancer in the Korean population. *Journal of Human Genetics*. 2013;58(4):233-235. doi:10.1038/jhg.2012.158
470. Li M, Huang L, Qiu H, et al. Helicobacter pylori infection synergizes with three inflammation-related genetic variants in the GWASs to increase risk of gastric cancer in a Chinese population. *PloS one*. 2013;8(9):e74976-e74976. doi:10.1371/journal.pone.0074976
471. Qiu L-X, He J, Cheng L, et al. Genetic variant of PRKAA1 and gastric cancer risk in an eastern Chinese population. *Oncotarget*. 2015;6(40):42661-42666. doi:10.18632/oncotarget.6124
472. Qin Z, Tang J, Li X, et al. Association between PSCA gene polymorphisms and the risk of cancer: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(31):51766-51778. doi:10.18632/oncotarget.17011
473. Tanikawa C, Urabe Y, Matsuo K, et al. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population. *Nature genetics*. 2012;44(4):430-434, S1-2. doi:10.1038/ng.1109
474. Pabst F, Miekisch W, Fuchs P, Kischkel S, Schubert JK. Monitoring of oxidative and metabolic stress during cardiac surgery by means of breath biomarkers: an observational study. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2007;2:37. doi:10.1186/1749-8090-2-37
475. Broza YY, Khatib S, Gharra A, et al. Screening for gastric cancer using exhaled breath samples. *The British journal of surgery*. 2019;106(9):1122-1125. doi:10.1002/bjs.11294