



УДК 616–006.6

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-29-38>

Факторы риска рака желудка как основа разработки прогностической карты для регистра больных с предраковыми гастродуоденальными заболеваниями

Барановский А. Ю.¹, Цветкова Т. Л.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия

² ООО «Новел СПб», 199178, г. Санкт-Петербург, реки Смоленки наб., д. 14, Литер «А», Россия

Для цитирования: Барановский А. Ю., Цветкова Т. Л. Факторы риска рака желудка как основа разработки прогностической карты для регистра больных с предраковыми гастродуоденальными заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 29–38. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-29-38

✉ Для переписки:

Барановский

Андрей Юрьевич

baranovsky46@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии,

Цветкова Татьяна Лазаревна, генеральный директор

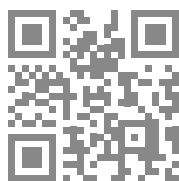
Резюме

Статья представляет собой критический анализ мировой научной литературы, посвященной поиску факторов риска возникновения рака желудка для своевременного прогноза этого заболевания и проведения мероприятий канцеропревенции. В работе приведены данные многочисленных исследований по определению роли факторов внешней среды, в том числе неблагоприятной экологии, а также пола, возраста, курения, злоупотребления алкоголем. Представлены мнения авторов о существенной роли в генезе новообразований в желудке алиментарного фактора, в том числе преобладания в пище животных жиров, злоупотребления пережаренной, маринованной пищи, богатой нитрозаминами, насыщенными пряностями продуктами, употребления слишком горячей пищи, использования в питании продуктов, зараженных микотоксинами. Отмечена роль факторов внутренней среды в прогнозе рака желудка: состояние секреторной активности желудка, динамика воспалительных и атрофических процессов в слизистой оболочке. Особая роль для прогноза рака желудка многими авторами отводится пилорическому геликобактеру, а также количественному показателю гликозироанного гемоглобина крови и его динамике. Неоднозначно значение генетических изменений в генезе рака желудка и их роль как факторов прогноза заболевания. В статье обращено внимание на разнонаправленные результаты многих авторов в осмыслении большого числа ими изученных факторов, которые могли бы быть использованы в качестве прогностических свидетелей рака желудка. Обосновывается целесообразность поиска наиболее значимых региональных факторов прогноза рака желудка, на основе которых очень важно создавать регистры больных с предраковыми заболеваниями желудка для организации и проведения персонализированных и действенных мероприятий канцеропревенции.

Ключевые слова: рак желудка, факторы риска, предраковые заболевания, прогноз рака желудка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GQKEPY



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-29-38>

Risk factors of gastric cancer as a basis for the development of a prognostic questionnaire for the register of patients with precancerous gastroduodenal diseases

A. Yu. Baranovskiy¹, T. L. Tsvetkova²¹ St. Petersburg State University, Universitetskaya embankment, 7/9 Saint Petersburg, 199034, Russia² Novel SPb LLC, Smolenska river emb., 14, Liter "A", St. Petersburg, 199178, Russia

For citation: Baranovskiy A. Yu., Tsvetkova T. L. Risk factors of gastric cancer as a basis for the development of a prognostic questionnaire for the register of patients with precancerous gastroduodenal diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 29–38. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-29-38

✉ *Corresponding author:*

Andrey Yu. Baranovskiy

baranovsky46@mail.ru

Andrey Yu. Baranovskiy, Professor, Head of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; ORCID: 0000–0001–9134–931X, Researcher ID: A-4355–2017, Scopus Author ID: 24461018600, 55890982500
Tatiana L. Tsvetkova, general director; ORCID: 0000–0001–6684–0422, Elibrary SPIN: 7360–9173

Summary

The article is a critical analysis of the world scientific literature devoted to the search for risk factors for stomach cancer for the timely prognosis of this disease and the implementation of cancer prevention measures. The paper presents data from numerous studies to determine the role of environmental factors, including unfavorable ecology, as well as gender, age, smoking, alcohol abuse. The authors' opinions are presented on the essential role of the alimentary factor in the genesis of neoplasms in the stomach, including the predominance of animal fats in food, the abuse of overcooked, pickled foods rich in nitrosoamines, foods saturated with spices, the use of too hot food, the use of foods infected with mycotoxins in nutrition. The role of environmental factors in the prognosis of gastric cancer is noted: the state of secretory activity of the stomach, the dynamics of inflammatory and atrophic processes in the mucous membrane. A special role for the prognosis of stomach cancer is assigned by many authors to the pyloric helicobacter, as well as the quantitative indicator of glycated blood hemoglobin and its dynamics. The significance of genetic changes in the genesis of gastric cancer and their role as prognostic factors of the disease is ambiguous. The article draws attention to the multidirectional results of many authors in understanding a large number of factors they have studied that could be used as prognostic witnesses of stomach cancer. The expediency of searching for the most significant regional factors for the prognosis of gastric cancer is substantiated, on the basis of which it is very important to create registers of patients with precancerous diseases of the stomach for the organization and implementation of personalized and effective measures of cancer prevention.

Keywords: stomach cancer, risk factors, precancerous diseases, prognosis of stomach cancer

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Рак желудка относится к тем категориям злокачественных новообразований, заболеваемость которых на протяжении многих последних лет остается на высоком уровне, уступая по распространенности лишь раку легких у мужчин и раку молочной железы у женщин. Рак желудка, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации (РФ) и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [1, 2, 3].

Ежегодно в мире выявляется более 1 089 000 случаев рака желудка, при этом от рака желудка погибает более 750 000 больных [4]. Соотношение заболеваемости и смертности одно из худших

в сравнении с другими онкологическими заболеваниями. В России в 2019 году было зарегистрировано чуть больше 36. 000 случаев рака желудка и 27.267 пациентов погибло [5]. В России последние годы снижаются стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от рака желудка. Это можно объяснить изменением распространенности факторов риска.

Достижения последних лет в области диагностики и лечения рака желудка значительны. Существенно выросло соотношение больных ранних и поздних стадий рака желудка в пользу 1-й и 2-й стадий, значительно увеличивающих шансы благоприятных исходов хирургического и других методов лечения, снижающих смертность больных. Разработаны и успешно применяются в онкологии новые лечебные методики при раке желудка,

дающие реальные перспективы многолетнего выживания данной категории больных.

Вместе с тем не решены проблемы канцеропревенции у больных с риском возникновения рака желудка. Большинство исследователей сходятся во мнении, что важно знать факторы, способствующие возникновению рака желудка, иметь представление о степени влияния каждого из них на канцерогенез, правильно проводить мероприятия по уменьшению степени патологического воздействия факторов риска рака желудка на развитие этого тяжелого заболевания [6]. Более того, множится число авторов, высказывающих мнение о необходимости формирования системы прогноза возникновения рака желудка на основе знаний о факторах риска этого заболевания [7, 8]. В настоящее время не хватает сведений об эффективных биомаркерах для прогноза рака желудка, что определяется как одно из основных и важнейших препятствий для создания системы канцеропревенции в гастроэнтерологии [9]. Для решения этой очень важной проблемы требуются научные доказательства определения перечня факторов риска рака желудка, степени прогностической значимости каждого из них и их комбинаций, поиска оптимального математического (статистического) аппарата для выработки прогностических решений. До настоящего времени данная актуальная проблема, как и вопросы, составляющие ее суть, не решены, но требуют безотлагательного изучения.

Прежде чем подробно привести обзор существующей к настоящему времени литературы по рассматриваемому вопросу, следует отметить, что правильное осмысление материалов научных исследований, выполненных в различных странах, может служить важнейшим базисом для формирования концепции прогноза рака желудка и ее практической реализации. Однако в этой связи следует отметить, что попытки ряда клиницистов использовать на практике результаты апробированных моделей стратификации риска рака желудка, разработанных и успешно реализующихся в ряде таких стран, как Япония, Китай [6], не принесли ожидаемого эффекта, например в США. Региональные особенности формирования факторов риска рака желудка с их специфичностью и патогенностью, как видно, вызывают необходимость учитывать взаимосвязь и комбинации местных наиболее значимых факторов риска в генезе рака желудка. Только тогда целесообразно использовать научно обоснованные сообществом исследователей методы прогнозирования рака желудка с применением верифицированных локальных факторов риска этого заболевания [10].

Отдельным пунктом в вопросах этиологии рака желудка стоит проблема генетической его детерминации. Исследования, проведенные в различных регионах мира, показали, что положительный семейный анамнез карциномы желудка среди родственников первой степени является фактором риска развития этого заболевания [11, 12, 13]. Более того, согласно предложенной M. Bernini, S. Barbi, F. Roviello, et al. [13] прогностической модели прогрессирования для кишечного типа карциномы желудка, положительная семейная история рака

желудка также является фактором риска даже предраковых заболеваний желудка, включая атрофию желудка.

Во многих работах фактором риска рака желудка в сочетании с другими факторами рассматривается возраст 65 лет и выше, на который приходится большая часть больных раком желудка [11] особенно мужской популяции, составляющей в структуре больных раком желудка почти 75%. В этой связи H. Tu, L. Sun, X. Dong, et al., X. Hua, K. Miki [14, 15, 16] считают пол и возраст сильными предикторами для рака желудка. Однако J. Taninaga et al. [6] не считают мужской пол сколь-нибудь важным прогностическим фактором рака желудка. А вот усугубляющими факторами прогноза рака желудка могут быть неблагоприятный семейный онкологический анамнез, курение, особенно, сочетающееся с злоупотреблением алкоголем [17, 6]. Вместе с тем, существует множество доказательств того, что заболеваемость раком желудка увеличивается с возрастом, особенно после 40 лет [14, 18, 19]. По сравнению с женщинами мужчины имеют более высокий риск рака желудка, что следует учитывать, формируя прогностическую программу [18, 19, 20]. Причины таких различий включают воздействие окружающей среды или профессиональных факторов и физиологические различия [21–24].

Единодушие многих авторов, изучавших факторы риска рака желудка, проявляется в выводах, что курение следует относить к сильным предикторам не только карциномы желудка, но также и предраковых заболеваний желудка. Объективизация данных положений установлена несколькими метаанализами [25–29].

Особую значимость для прогноза рака желудка в категории «факторы риска окружающей среды» многие авторы придают особенностям питания. Нерегулярное питание, преобладание в пище животных жиров, длительное потребление высококалорийного пищевого рациона [6, 30], большого количества пряностей, злоупотребление пережаренной, маринованной пищей, богатой нитрозаминами [11], употребление слишком горячей пищи, употребление продуктов, зараженных микотоксинами, которые способствуют раздражению слизистой оболочки желудка, особенно острыми приправами, консервированными продуктами, приводят к развитию хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, на фоне которых могут возникать очаговые пролиферативные процессы, а затем и рак желудка [31–34]. Плохо пережеванные твердые куски грубой пищи, переедание, недостаток в пищевом рационе микроэлементов и витаминов, жиров, животных белков, свежей зелени, фруктов и овощей, но избыток продуктов, богатых крахмалом (картофель, хлеб, мучные продукты, рис) равно как и недостаточное питание лиц с низким социально-экономическим уровнем относят к факторам высокого риска возникновения опухолей желудка [11, 35, 36].

Особое значение в генезе рака желудка многие авторы придают избыточному употреблению алкоголя. Результаты эпидемиологических исследований показали дозозависимую связь между употреблением алкоголя и развитием некоторых видов

рака, в том числе рака желудка [37, 38]. Имеются сведения, что продолжительное употребление алкоголя в больших количествах является убедительным фактором риска рака желудка [39], однако результаты специальных эпидемиологических наблюдений за поведенческими факторами риска алкоголя, проведенных в США в 2009–2010 годах, доказывают канцерогенное влияние алкоголя в любых количествах, но в течение длительного времени [40].

Определенную роль в прогнозе рака желудка некоторые исследователи видят в таких неблагоприятных факторах внутренней среды организма, как сахарный диабет и ожирение, учет которых в прогностических программах способен усилить представление о неблагоприятном течении предраковых заболеваний желудка [41, 42].

В современную эпоху развития клинической гастроэнтерологии, рассматривающую *H. pylori* как основную и главную причину заболеваний желудка, в том числе и предопухолевых процессов, а также рака желудка, единодушное мнение большинства исследователей и клиницистов состоит в том, что длительно существующий желудочный геликобактериоз следует рассматривать как важный фактор риска рака желудка [14, 43, 44]. Однако в обширном клиническом исследовании ($n=14929$), выполненном в Китае [45], установлен тот факт, что инфекция *H. pylori* слабо коррелирует с желудочной карциномой. Эти результаты авторы объясняют высокой распространенностью преднеопластических состояний, связанных с *H. pylori*, включая интраэпителиальную неоплазию и атрофический гастрит, у обследованных категорий пациентов. Число больных раком желудка с выявленным *H. pylori* в слизистой оболочке было крайне незначительно в сравнении с больными с предраковыми состояниями. Таким образом, высокая распространенность *H. pylori*-связанных предраковых состояний на этапе канцероматоза, возможно, уменьшила связь между инфекцией *H. pylori* и карциномой желудка в данном исследовании.

Большое значение в прогнозе рака желудка многие авторы придают характеристике таких внутренних факторов организма как индекс массы тела, 2-я группа крови, дифференцированное количество лейкоцитов крови, включая количество лимфоцитов и их соотношение, средний объем эритроцитов в анализах крови, показатели гликозилированного гемоглобина и многие другие факторы, среди которых, как считают H. Watabe et al. [17], комбинация высокого титра антител *H. pylori*, низкая концентрация сывороточного пепсиногена I (PG I) и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II (PG I/PG II) могут точно предсказать развитие рака желудка.

Известно, что в сыворотке крови присутствуют две изоформы пепсиногена – PG I и PG II. PG I секретируется в основном главными клетками и шеечными клетками фундальных желез тела и дна желудка, в то время как PG II секретируется клетками всего желудка и бруннеровыми железами двенадцатиперстной кишки [45–47]. Концентрация PG I в сыворотке крови прогрессирующе снижается в результате развития атрофии слизистой

оболочки, особенно при развитии процессов дисплазии [48], в то время как содержание PG II в крови при различных гастродуodenальных заболеваниях остается относительно постоянным, хотя секреция может незначительно варьировать. Таким образом, низкий уровень PG I, низкое соотношение PG I/II или и то и другое является хорошим предиктором атрофического гастрита в организме. Работами Tu H, Sun I, Dong X, et al., H. Watabe, T. Mitsushima, Y. Yamaji, et al. и других авторов [14, 17, 49] было продемонстрировано, что низкое соотношение PG I/II сопутствует развитию карциномы желудка в отличие от концентрации в крови PG I. Более того, низкий показатель соотношения PG I/II оказался убедительным фактором высокого риска рака желудка, несмотря на высокую распространенность атрофического гастрита.

Еще один свидетель атрофии слизистой оболочки желудка – гастрин-17 (G-17). Гастрин-17 – доминирующая форма гастрина в здоровой слизистой оболочке антрального отдела желудка. Он вырабатывается почти исключительно G-клетками антрального отдела желудка, концентрация его в сыворотке крови зависит от внутрижелудочной кислотности и количества G-клеток в антральном отделе [47]. Атрофический гастрит в зависимости от топографии развития патологических процессов может приводить к снижению, нормальному или повышенному уровню G-17 [50]. L. Sun, H. Tu, J. Liu, et al. и S. Kurilovich, A. Belkovets, O. Reshetnikov et al. [51, 52] показали, что у лиц с карциномой желудка уровень G-17 в сыворотке крови был выше, чем у лиц контроля и сделали вывод о том, что лица с более высоким уровнем G-17 в сыворотке крови имеют более высокий риск развития рака желудка. Известный факт, что гастрит, сопровождающийся атрофией слизистой оболочки желудка, приводит к активизации синтеза G17 слизистой оболочкой антрального отдела [53], что, пожалуй, следует рассматривать как механизм пролиферативного действия на слизистую оболочку желудка, непосредственно способствующий канцерогенезу желудка [54, 55]. На этом основании показатели содержания базального G17 следует рассматривать как фактор риска рака желудка и включать в прогностические программы клинического мониторинга за больными с предраковыми заболеваниями [14]. Однако с учетом того, что G-17, как правило, считается нестабильным свидетелем состояния слизистой оболочки желудка, он обычно не включается в модели прогнозирования [11].

Проведение целесообразного, но при этом также точного и быстрого скрининга на рак желудка следует относить к важнейшим мероприятиям первичной профилактики этого тяжелого заболевания, акцент на которых в гастроэнтерологии и онкологии сделан в последние десятилетия [56, 57]. Если с использованием комплекса наиболее значимых и надежных прогностических признаков (факторов риска заболевания) устанавливается, что пациент находится в группе высокого риска рака желудка, то ему может быть разработана индивидуализированная профилактическая программа, направленная на снижение степени такого риска. Если же результаты прогноза на основе программы

скрининга свидетельствуют, что пациент находится в группе низкого риска, то он может избежать избыточных для него обследований или уменьшить частоту их проведения, в том числе выполнения фиброгастроскопии, биопсии слизистой оболочки желудка и гистологического ее исследования, что, несомненно, сопровождается высокими финансовыми затратами на скрининг, а также потенциальными для больного рисками. Так, крупномасштабное обследование 200 000 человек, прошедших эндоскопическое обследование, показало, что частота неблагоприятных осложнений составила 0,13%, а смертность - 0,004% [56]. Это позволило эндоскопическое обследование включить в программу скрининга лишь пациентам с высоким риском рака желудка [43, 57].

Наличие двух известных факторов риска рака желудка, в том числе длительная инфекция *H. pylori* и наличие хронического атрофического гастрита, не способны точно предсказать будущий рак желудка. Только добавление других наиболее значимых факторов, а также биологического фона и результатов анализа крови, дадут основание привести к повышению эффективности прогноза [43]. Большинство авторов не рассматривают *H. pylori* как изолированный фактор риска рака желудка. Так, отмечено, что длительная инфекция *H. pylori*, пернициозная анемия и высокое потребление соли могут привести к хроническому поверхностному гастриту, хроническому атрофическому гастриту и, в конечном итоге, к метаплазии эпителия кишечника, которые считаются факторами риска развития рака желудка [38, 58, 59]. Многочисленные исследования, использованные в научно обоснованных рекомендациях Американской Ассоциации Гастроинтестинальной Эндоскопии, свидетельствуют, что наличие инфекции *H. pylori* может иметь прогностическое значение лишь с учетом степени выраженности факторов риска окружающей среды и факторов, среди которых наибольшее влияние на прогноз имеет возраст больного, семейный раковый анамнез, а также наличие атрофического гастрита и динамика его прогрессирования [57].

Изучение прогностической роли четырех наиболее часто используемых факторов скрининга рака желудка (динамика эндоскопического и гистологического состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта, серология *H. pylori*, тест на пепсиноген в сыворотке крови) показало, что комбинация титра антител к *H. pylori* и сывороточный пепсиноген могут точно предсказать развитие рака желудка [17], и именно в Японии скрининг рака желудка фактически проводится с использованием этой комбинации.

Эндоскопическая и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка лидирует в ранжировании прогностических факторов риска рака желудка. Прогрессирующее развитие атрофического гастрита, тем более с возникновением метаплазии и дисплазии, его слизистой оболочки, на сегодняшний день большинством авторов рассматривается как важный фактор прогноза рака желудка, который может быть использован в прогностических программах лишь в комбинации с другими

факторами достаточно высокой прогностической значимости [38, 58].

Изучая возможности использования комплекса факторов риска рака желудка для его прогноза в США был проведен скрининг рака желудка, при котором авторы сделали выводы, что этот процесс оказался эффективным лишь при стратификации больных по регионам, возрасту, семейному анамнезу рака желудка, наличия инфекции *H. pylori*, а также степени выраженности и динамики развития предраковых заболеваний желудка: атрофический гастрит/кишечная метаплазия [10]. Приводится аргументация того, что всесторонняя оценка множества факторов риска может способствовать повышению точности скрининга рака желудка [8, 42], в том числе если учитывать ряд соматической патологии, такой как морбидное ожирение, сахарный диабет, пернициозная анемия [60].

Обсуждая вопросы комплексной оценки наиболее значимых факторов риска рака желудка для прогноза заболевания, ряд авторов считает целесообразным включать в оценочную программу некоторые гематологические показатели, такие как концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA1c), учитывать снижение среднего объема эритроцитов (MCV), лимфопению и моноцитоз [61, 62]. Риск развития рака желудка при наличии комплекса «ведущих» факторов риска может увеличиться после операции на желудке [63]. Именно использование приведенных здесь материалов позволили J. Taninaga et al. [43] провести поиск алгоритма раннего прогнозирования рака желудка при скрининговом обследовании 1431 больного. Оказалось, что для прогноза рака желудка важна информация о наличии инфекции *H. pylori*, сведений о прогрессирующем развитии атрофического гастрита, а также доказательства нарушений HbA1c, MCV, соотношения лимфоцитов, возраст больных, индекс массы тела. Сведения о гастрэктомии являлись отягчающим прогностическим фактором, повышавшим точность прогноза. Пол не был важной переменной.

Здесь следует обратить внимание на дискуссию ученых, продолжающуюся довольно продолжительное время, касающуюся числа признаков (факторов риска рака желудка), необходимых для использования в прогностических программах. С одной стороны, Q. Cai, Y. Yuan et al. [11] и некоторые другие авторы видят получение максимальной эффективности предварительного прогностического скрининга в использовании множества этих факторов риска. С другой стороны, такое правило прогнозирования риска рака желудка не является экономически эффективным и выполнимым в клинической практике [17, 43].

В условиях бурного развития молекулярной генетики и расширения знаний о сути мультифакториальных заболеваний многие авторы рассматривают рак желудка как генетически детерминированный процесс [64–66]. Однако материалы изученной литературы не позволяют однозначно утвердиться в обозначенном суждении.

С. R. Boland, M. B. Yurgelun [65] показали, что унаследованные мутации некоторых генов, таких как нулевой фенотип GSTM1 или ген CDH1,

повышают риск развития рака желудка. Потеря одной из копий гена CDH1 приводит к наследственному диффузному раку желудка (HDGC), аутосомно-доминантному наследственному заболеванию, при котором злокачественные клетки размножаются под слизистой оболочкой желудка и, следовательно, метастазируют.

Известно, что проксимальный полипоз желудка, предрасполагающий к раку синдром и наследуемый по аутосомно-доминантному типу связан с потерей аллеля WT в гене 5q22 [65, 66]. Точечные мутации в промоторе APC, по-видимому, являются движущими силами этого расстройства. Авторы также отмечают, что семейный аденоматозный полипоз (САП), является аутосомно-доминантной наследственной предрасположенностью к малигнизации полипов, вызванной мутациями зародышевой линии в гене APC. Тем не менее, пожизненный риск развития рака желудка у пациентов с САП составляет менее 1%, что указывает на то, что для трансформации полипов в аденокарциномы требуется экологический компонент.

Многие авторы считают, что все эти генетические варианты вносят свой вклад лишь в 1–3% случаев развития неопластического процесса, поэтому рак желудка нельзя относить к мультифакториальным заболеваниям и молекулярно-генетический прогноз рака желудка бесперспективен [67]. При этом М. Balakrishnan et al. [68] на большом клиническом опыте доказательно делают вывод, что именно неблагоприятным экологическим факторам принадлежит главенствующая роль в региональной изменчивости заболеваемости раком желудка. Генетические изменения в этих случаях второстепенны.

Результаты исследования сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова МЗ РФ [69] позволяют с уверенностью говорить о взаимосвязи между наследственным дефектом в гене BRCA и повышенным риском развития рака желудка. В клинической практике это открытие может в корне изменить подход к мониторингу пациентов с мутациями BRCA – в перечень регулярных обследований может быть внесен скрининг рака желудка.

Несколько ранее D. H. Ilson [70] с помощью 11 методов топологического анализа идентифицировал со своими сотрудниками 11 генов-концентраторов для рака желудка. Результаты показали, что семь из 11 выбранных генов hub, включая C3, CDK1, CCNB1, BUB1B, MAD2L1, FN1 и CDC20, могут служить потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями для рака желудка. Эти предварительные результаты позволяют определить теоретическое направление для будущих исследований в отношении молекулярных механизмов прогрессирования рака желудка.

Все обозначенное свидетельствует о невозможности в настоящее время однозначно говорить о значительной роли генетического фактора в генезе рака желудка и, тем более, целесообразно вносить какие-либо результаты молекулярно-генетического тестирования

в список прогностических признаков рака желудка в регистре больных с предраковыми гастродуоденальными заболеваниями. Требуется продолжение исследований и комплексный их анализ.

Одним из важнейших вопросов при решении проблемы прогноза рака желудка является поиск оптимальных средств статистического анализа и обобщения выявленных факторов риска заболевания у каждого конкретного пациента [43].

Среди наиболее часто используемых математических методов для прогноза риска развития рака желудка можно выделить:

- Методы машинного обучения XGBoost (Extreme Gradient Boosting)
- Логистический регрессионный анализ.

В работе J. Taninaga et al. [43] проведено сравнение метода машинного обучения XGBoost и логистической регрессии. XGBoost – метод классификации, который использует сотни классификационных и регрессионных деревьев (CARTs), позволяющих установить нелинейные соотношения между входными переменными и исходами. Линейные подходы такие, как логистическая регрессия, по мнению авторов, обычно не очень хорошо работают в прогностических моделях со сложными корреляциями. Цель классификации рассматривалась авторами следующим образом: будет ли обследуемый иметь риск развития рака желудка при прогнозе диагностики рака желудка в течение следующих 122 месяцев. Все обследуемые были разделены на 2 группы: группа 1 (рак желудка определен в течение 122 месяцев) и группа 2 (рак желудка не определен в течение 122 месяцев). 80% случайным образом были выбраны в качестве обучающей выборки и 20% – в качестве контрольной выборки. Производительность (успешность) классификации измерялась ROC (receiver operating characteristics)-кривыми (кривыми ошибок) и показателями AUC (area under the curve) площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Кроме того, оценивались точность, чувствительность, специфичность и матрица ошибок, определенная с порогом 0,5. Было построено 10 классификационных моделей: 5 моделей с использованием XGBoost и 5 моделей (с теми же переменными) – с использованием логистической регрессии. Первая модель включала только серологию *H. pylori*, во второй было добавлено наличие хронического атрофического гастрита, в третьей – язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, включая рубцы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или пищевода Барретта и постгастроэктомию, в четвертой – пол, возраст и индекс массы тела, в пятой – количество лейкоцитов, соотношение нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, базофилов, количество тромбоцитов, гемоглобин, средний объем эритроцитов, гликолизированный гемоглобин A1c. Результаты классификации повышались от первой модели к пятой. Особенно это стало заметно при включении возраста, индекса массы тела и результатов анализа крови. Показатели AUC увеличивались с увеличением числа входных

переменных. XGBoost дал лучшие результаты по сравнению с логистической регрессией. Для последней модели – лучшее значение показателя AUC (0.899), точность – 0.777, чувствительность – 0.933 и специфичность – 0.768. Судя по матрице ошибок, четвертая и пятая модели предсказали небольшое число пациентов как ложноотрицательных, что являлось хорошим результатом для быстрого скринингового метода.

В работе Q. Cai et al. [11] использовалась анкета, в которую были внесены данные об обследуемом, его образе жизни, питании и пр. Две трети обследуемых были отнесены к обучающей выборке, одна треть – к контрольной выборке. На обучающей выборке был выполнен одномерный и многомерный анализ для того, чтобы проверить ассоциации потенциальных факторов риска с развитием рака желудка. Потенциальные факторы риска с $p < 0.25$ были введены как независимые переменные в двичный логистический регрессионный анализ с возможностью исключения переменных для того, чтобы оценить ассоциацию с раком желудка. Для получения оптимальной модели прогноза была разработана новая логистическая регрессионная модель, когда по очереди добавляется различный набор переменных. С помощью одномерного анализа были найдены 17 переменных, которые потенциально могут быть ассоциированы с раком желудка ($p < 0.25$) и таким образом включены в многомерный анализ. Из них 7 переменных были значительно ($p < 0.05$) и независимо ассоциированы с раком желудка. Это – возраст, пол, отношение PG I/II, концентрация G-17, anti-*H. pylori* IgG статус, регулярное употребление маринованных продуктов и жареной пищи. Для разработки прогностического правила, основанного на баллах, была использована регрессионная модель.

К настоящему времени остается дискуссионным вопрос об оптимизации организационных форм прогноза рака желудка. Авторы рекомендуют скрининг всего населения с риском карциномы желудка, т.е. имеющие предраковые состояния и предраковые заболевания желудка [11, 71]. В каждом географическом регионе должны быть установлены региональные факторы риска рака желудка, комплексная оценка которых в динамике наблюдения за больными с риском карциномы желудка способна обеспечить клиницистов убедительной информацией о неблагоприятном развитии предраковых процессов для принятия персонифицированных канцеропреентивных мероприятий [11, 17]. На примере китайской гастроэнтерологии и онкологии авторы считают, что использование в скрининге как можно большего факторов риска рака желудка, включая возраст, пол, семейный анамнез, диету с высоким содержанием соли, атрофический гастрит, инфекцию *H. pylori* и многое другое, способно обеспечить лучшую эффективность предварительного скрининга. При этом гастроскопия с отбором биоптатов желудка для гистологического исследования в настоящее время является золотым стандартом скрининга и диагностики карциномы желудка [11]. Однако несмотря на всю целесообразность столь масштабного прогностического

комплекса, такое правило прогнозирования не было разработано [11, 14].

Действующее национальное руководство по прогностическому скринингу карциномы желудка в Китае рекомендует скрининг, начинающийся в возрасте 40 лет для всех в группе высокого риска, т.е., лица, проживающие в районах с высоким уровнем заболеваемости более 3 лет или имеющие инфекцию *H. pylori*, положительный семейный анамнез рака желудка или факторы риска рака желудка, такие как диета с высоким содержанием соли, курение, употребление алкоголя и др. [11]. Прогностический скрининг рака желудка рекомендуется каждые 1–2 года для пациентов с высоким риском во многих странах [10]. Авторы рекомендуют проводить эндоскопический скрининг рака желудка каждые 3–5 лет для пациентов с низким риском в США.

Анализ литературы позволяет сделать вывод, что в каждом географическом регионе, в различных социально-экономических условиях жизни и деятельности населения, особенностей питания, характера экологии территории, степени урбанизации и других локальных влияний на организм человека условий следует осуществлять научный поиск наиболее значимых факторов риска рака желудка, характерных для региона проживания человека с использованием полученных сведений о проведенных в этом направлении исследований в различных странах мира. В интересах профилактики и ранней диагностики рака желудка важно учитывать правило, сформулированное в большинстве литературных источников: перспективен лишь тот путь поиска прогностических решений, который обеспечивает находку, анализ, оптимальное ранжирование и использование взаимосвязанных между собой наиболее значимых факторов риска рака желудка [11, 50, 73]. Больные, имеющие факторы риска рака желудка, тем более пациенты с предраковыми изменениями и предраковыми заболеваниями желудка требуют клинического мониторинга и динамического анализа своего состояния с регулярностью контрольных обследований, зависящей от степени тяжести персонифицированных прогностических выводов.

Анализ научной литературы, посвященной поиску и изучению факторов риска рака желудка, позволил сформулировать мнение о необходимости продолжения исследований по выявлению тех наиболее значимых клинических условий и предшественников формирования рака желудка, неблагоприятных экологических, алиментарных, токсических, генетических и многих других факторов, влияющих на развитие неопластического процесса в тканях желудка. На основе полученных результатов следует выбрать наиболее перспективный путь канцеропревенции – создание региональных регистров больных с предраковыми заболеваниями, что обеспечит целесообразный мониторинг за течением заболевания у каждого конкретного больного, позволит проводить своевременный прогноз рака желудка и обеспечивать назначение и проведение адекватных лечебных и превентивных персонифицированных мероприятий.

Литература | References

- Bray F.B., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018, no. 70, pp. 313. doi: 10.3322/caac.21492.
- Kaprin A., Starinskiy V., Shakhzadova A., et al. The state of cancer care for the population of Russia in 2018. – Moscow: MNIOI them. P. A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2019. (in Russ.) ISBN 5–85502–024-X
Каприн А. Д., В. В. Старинский В. В., Шахзадова А. О. (Ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Besova N., Kalinin A., Nered S., et al. Stomach cancer. Clinical guidelines. Moscow, 2020. KP574 (in Russ.)
Бесова Н. С., Калинин А. Е., Неред С. Н. и соавт. Рак желудка. Клинические рекомендации. М., 2020
- GLOBOCAN 2020 Graph production: IARC (<https://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization
- Kaprin A., Starinskiy V., Shakhzadova A., et al. The state of cancer care for the population of Russia in 2019, M. MNIOI them. P. A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020, pp. 239. (in Russ.)
Каприн А. Д., В. В. Старинский В. В., Шахзадова А. О. (Ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
- Taninaga J., Nishiyama Y., Fujibayashi K., et al. Prediction of future gastric cancer risk using a machine learning algorithm and comprehensive medical check-up data: a case-control study. *Scientific Reports*, 2019, no. 9, pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598–019–48769.
- Yang P., Zhou Y., Chen B., et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*, 2009, no. 45, pp. 2867–2873. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.019.
- Inoue M., Iwasaki M., Otani T., et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*. 2006, no. 166, pp. 1871–1877. doi: 10.1001/archinte.166.17.1871.
- Ilson D. H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Current opinion in gastroenterology*. 2017, no. 33, pp. 473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000475.
- Kim G.H., Liang, P.S., Bang S. J., et al. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointestinal endoscopy*. 2016, no. 84, pp. 18–28. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.028.
- Cai Q., Zhu C., Yuan Y., et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut*, 2019, no. 68, pp. 1576–1587. doi: 10.1136/gutjnl-2018–317556.
- Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., et al. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2017, no. 23, pp. 2435–42. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2435.
- Bernini M., Barbi S., Roviello F., et al. Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*. 2006, no. 9, pp. 9–13. doi: 10.1007/s10120–005–0350–7.
- Tu H., Sun L., Dong X., et al. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific circulating Biomarkers for gastric cancer risk assessment: a Multi-Phase Study. *American Journal of Gastroenterology*, 2017, no. 112, pp. 704–715. doi:10.1038/ajg.2017.55.
- Hua X. Consensus on screening and endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China. *Chinese society of digestive endoscopy*. 2014, no. 31, pp. 361–77. doi:10.1155/2016/9638041.
- Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* igg antibody and serum pepsinogen levels – “aBc method”. *Proceedings of the Japan Academy*. 2011, no. 87, pp. 405–14. doi: 10.2183/pjab.87.405.
- Watabe H., Mitsushima T., Yamaji Y., et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005, no. 54, pp. 764–8. doi: 10.1136/gut.2004.055400.
- Leung W. K., Wu M. S., Kakugawa Y., et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncology*. 2008, no. 9, pp. 279–87. doi: 10.1016/S1470–2045(08)70072-X.
- Chen W., Zheng R., Baade P. D., et al. Cancer statistics in china, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016, no. 66, pp. 115–32. doi: 10.3322/caac.21338.
- Chun N., Ford J. Genetic testing in stomach cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019, no. 14, pp. 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *JARC Scientific publications*. 2004, no. 157, pp. 301–310. PMID: 15055303.
- Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention. *Journal gastroenterology*. 2002, no. 37, pp. 39–44. doi: 10.1007/BF02990098.
- Sipponen P., Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer*. 2002, no. 5, pp. 213–9.
- Ma L., Chow J. Y., Cho C. H. Effects of cigarette smoking on gastric ulcer formation and healing: possible mechanisms of action. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998, no. 27, pp. 80. doi: 10.1097/00004836–199800001–00013.
- Ferro A., Morais S., Rota M., et al. Tobacco smoking and gastric cancer: meta-analyses of published data versus pooled analyses of individual participant data. *European journal of cancer prevention*. 2018, no. 27, pp. 197–204. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000401.
- Han F., Wang X., Wang X., et al. Meta-analysis of the association of cYP1a1 polymorphisms with gastric cancer susceptibility and interaction with tobacco smoking. *Molecular Biology Reports*. 2012, no. 39, pp. 8335–8344. doi: 10.1007/s11033–012–1683-z.

28. La Torre G., Chiaradia G., Gianfagna F., et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009, no. 95, pp. 13–22. doi: 10.1700/410.4843.
29. Ladeiras-Lopes R., Kirchhofer Pereira A., Nogueira A., et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008, no. 19, pp. 689–701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y.
30. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007, 10(2):75–83. doi: 10.1007/s10120-007-0420-0.
31. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000, no. 3, pp. 219–225. doi: 10.1007/pl00011720.
32. Chernousov A., Polikarpov S., Gozhelo E. Early cancer and precancerous diseases of the stomach. Moscow. Izdat Publ., 2002, 256 P. (in Russ.) ISBN 5-86656-136-0. Черноусов А. Ф., Поликарпов С. А., Годжело Э. А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка – М.: ИздАТ, 2002. – 256 с.
33. Nashimoto A., Akazawa K., Isobe Y., et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2013, no. 16, pp. 1–27. doi: 10.1007/s10120-012-0163-4
34. Schepotin I., Evans S. Stomach cancer: a practical guide to prevention, diagnosis and treatment. Kiev “Book Plus” 2000, 227 P. (in Russ.) ISBN 966-7619-00-1. Щепотин И. Б., Эванс С. Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев “Книга Плюс” 2000. – 227 с.
35. Besova N., Tryakin A., Artamonova E., et al. Practical recommendations for drug treatment of stomach cancer. *Malignant tumors*. 2020;10(3s2-1): 334–349. (in Russ.) doi: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-21. Бесова Н. С., Трякин А. А., Артамонова Е. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):334–349. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21.
36. Xiao Hua, Zhonghua Nei, Jing Za Zhi. Consensus on screening and endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China (Changsha, 2014). *Chinese Society of Digestive endoscopy*. 2014, no. 31, pp. 361–77. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.07.006.
37. Zaridze D. Epidemiology and etiology of malignant diseases. Carcinogenesis. Moscow. Scientific world Publ., 2000. Заридзе Д. Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний // Заридзе Д. Г. Канцерогенез. – Москва: Научный мир, 2000.
38. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007, no. 10, pp. 75–83. doi: 10.1007/s10120-007-0420-0.
39. Rumgay H., Shield K., Charvat H., et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021, no. 22, pp. 1071–1080. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00279-5.
40. Nelson D. E., Jarman D. W., Rehman J., et al. Alcohol-Attributable Cancer Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States. *American journal of public health*. 2013, no. 103, pp. 641–648. doi: 10.2105/AJPH.2012.301199.
41. Inoue M., Iwasaki M., Otani T., et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*. 2006, no. 166, pp. 1871–7. doi: 10.1001/archinte.166.17.1871.
42. Yang P., Zhou Y., Chen B., et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*. 2009, no. 45, pp. 2867–2873. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.019.
43. Taninaga J., Nishiyama Y., Fujibayashi K., et al. Prediction of future gastric cancer risk using a machine learning algorithm and comprehensive medical check-up data: A case-control study. *Scientific reports*. 2019, no. 9, pp. 12384. doi: 10.1038/s41598-019-48769-y.
44. Nie Y., Wu K., Yu J., et al. a global burden of gastric cancer: the major impact of china. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, no. 11, pp. 651–61. doi: 10.1080/17474124.2017.1312342.
45. Cai Q., Yu E. D., Xiao Y., et al. Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk chinese. *Am J Epidemiol*. 2012; 175:584–93. doi: 10.1093/aje/kwr337.
46. Zagari rM., Rabitti S., Greenwood Dc., et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46:657–67. doi: 10.1111/apt.14248.
47. Leung W. K., Wu M. S., Kakugawa Y., et al. Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008; 9:279–87. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X.
48. Chiang T.H., Chiu S. Y., Chen S.I., et al. Serum Pepsinogen as a Predictor for gastric cancer Death: a 16-Year community-based cohort Study. *J Clin Gastroenterol*. May/Jun 2019;53(5): e186-e193. doi: 10.1097/MCG.000000000000099.
49. Lin E., Bian H., Chen C., et al. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Jun; 12(3): 1042–1048. doi: 10.21037/jgo-21-254.
50. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., et al. gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:700–13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
51. Sun L., Tu H., Liu J., et al. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in chinese population. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:1164–72. doi: 10.3109/00365521.2014.950693.
52. Kurilovich S, Belkovets A, Reshetnikov O., et al. Stomach-specific Biomarkers (gastroPanel) can Predict the Development of gastric cancer in a caucasian Population: a longitudinal nested case-control Study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016;36:247–53. PMID: 26722050.
53. Haj-Sheykholeslami A., Rakhshani N., Amirzargar A., et al. Serum pepsinogen i, pepsinogen ii, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:174–9. doi: 10.1016/j.cgh.2007.11.016.
54. Sawada M., Dickinson C. J. The G-cell. *Annu Rev Physiol*. 1997; 59:273–98. doi: 10.1146/annurev.physiol.59.1.273.
55. Wang T. C., Dangler C. A., Chen D., et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer.

- Gastroenterology*. 2000; 118:36–47. doi: 10.1016/s0016-5085(00)70412-4.
56. Silvis S., Nebel E., Rogers O., et al. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA*. 1976, no. 235, pp. 928–930. doi: 10.1001/jama.235.9.928.
 57. ASGE Standards of Practice Committee, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 82: 1–8, doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1967.
 58. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research*. 1988, no. 48, pp. 3554–3560. PMID: 3288329.
 59. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 1994, 61, 1–241. PMCID: PMC7681621.
 60. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2013. no. 37, pp. 375–382. doi: 10.1111/apt.12177.
 61. Feng F., Zheng G., Wang Q., et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterology*. 2018. no. 18, pp. 148. doi: 10.1186/s12876-018-0877-9.
 62. Jiang Y., Xu H., Jiang H., Ding S., Zheng T. Pretreatment neutrophil-lymphocyte count ratio may associate with gastric cancer presence. *Cancer biomarkers: section A of disease markers*. 2016. no. 16, pp. 523–528. doi: 10.3233/CBM-160593.
 63. Takeno S., Hashimoto T., Maki K., et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World journal of gastroenterology*. 2014. no. 20, pp. 13734–13740. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13734.
 64. Ilson D. H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 33: 473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000475.
 65. Boland C. R., Yurgelun M. B. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3:192–200. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.003.
 66. Li J., Woods S. L., Healey S., et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet.* 2016; 98:830–42. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.001.
 67. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer, 2016. Revised 2018.
 68. Balakrishnan M., George R., Sharma A., Graham D. Y. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Current gastroenterology reports*. 2017. No. 19, pp. 36. doi: 10.1007/s11894-017-0575-8.
 69. Avanesyan A., Sokolenko A., Ivantsov A., et al. Stomach cancer in carriers of the BRCA1 germline mutation: results of endoscopic screening and molecular analysis of tumor tissues. *Pathobiology*, 2020, no. 87, pp. 367–374. (in Russ.) doi: 10.1159/000511323.
- Аванесян А. А., Соколенко А. П., Иванцов А. И. и др. Рак желудка у носителей мутации зародышевой линии BRCA1: результаты эндоскопического скрининга и молекулярного анализа опухолевых тканей/ Патофизиология, 2020. – № 87 (6), с. 367–374.
70. Ilson D. H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. 33, 473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000395.
 71. Leja M., You W., Camargo M. C., et al. Implementation of gastric cancer screening – the global experience. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:1093–106. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.005.
 72. Kim G. H., Liang P. S., Bang S. J., Hwang J. H. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointestinal endoscopy*. 2016. no. 84, pp.18–28. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.028.
 73. González C. A., Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer*, 2012; 130:745–53. doi: 10.1002/ijc.26430.