



Карта прогноза рака желудка — основа для формирования регистра больных с предраковыми 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. Карта прогноза рака желудка — основа для формирования регистра больных с предраковыми заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-39-45

✉ Для переписки:

Барановский

Андрей Юрьевич

baranovsky46@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

Цветкова Татьяна Лазаревна, к.т.н., генеральный директор

Резюме

Проведено одномоментное ретроспективное обсервационное сравнительное исследование, для поиска наиболее значимых факторов риска рака желудка.

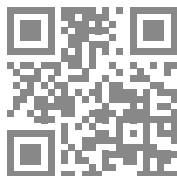
Проведен анализ 36 факторов риска рака желудка у 143 больных в возрасте от 32 до 83 лет, коренных жителей городов, областей и республик СЗФО России, перенесших комплексное, в том числе хирургическое лечение данного заболевания. Группу контроля составили 128 человек, проходивших углубленную диспансеризацию в объеме, необходимом для программы настоящего исследования. Ранжир изученных факторов риска рака желудка по их степени прогностической значимости представлен следующим образом: наличие предраковых заболеваний, сопровождающихся прогрессирующей атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и/или дисплазией в сочетании с длительным желудочным хеликобактериозом; снижение в крови содержания пепсиногена I и стимулированного гастрин-17, а также снижение соотношения PG I/PG II; продолжительное наличие анемии, лейкопении, нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении, особенно у больных мужчин старше 50 лет с вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем); наличие у больных сахарного диабета и ожирения, особенно при их сочетании и при условии повышенного показателя гликозирования гемоглобина; грубые и множественные нарушения ритма питания и содержания пищевого рациона.

Использование полученных данных может быть проведена математическая оценка прогностической значимости каждого из изученных признаков, разработан алгоритм прогноза рака желудка и принятия индивидуализированных медицинских решений, без которых невозможно создать эффективный и удобный в работе на всех этапах медицинской помощи регистр больных с предраковыми заболеваниями для организации и проведения персонализированных и действенных мероприятий канцеропревенции.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VVQHQK



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-39-45>

The stomach cancer prognosis map is the basis for the formation of a register of patients with precancerous diseases

A. Yu. Baranovsky¹, T. L. Tsvetkova²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State University" 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya Embankment, 7/9, Russia

² Novel SPb LLC, 199178, Saint Petersburg, Smolenka River nab., 14, Letter "A", Russia

For citation: Baranovsky A. Yu., Tsvetkova T. L. The stomach cancer prognosis map is the basis for the formation of a register of patients with precancerous diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 39–45. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-39-45

✉ 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

A single-stage retrospective observational comparative study was conducted to find the most significant risk factors for stomach cancer.

The analysis of 36 risk factors for stomach cancer in 143 patients aged 32 to 83 years, indigenous residents of cities, regions and republics of the Northwestern Federal District of Russia who underwent complex, including surgical treatment of this disease. The control group consisted of 128 people who underwent in-depth medical examination in the amount necessary for the program of this study. The ranking of the studied risk factors for gastric cancer according to their degree of prognostic significance is presented as follows: the presence of precancerous diseases accompanied by progressive atrophy of the gastric mucosa, intestinal metaplasia and/or dysplasia in combination with prolonged gastric helicobacteriosis; a decrease in the blood content of pepsinogen I and stimulated gastrin-17, as well as a decrease in the ratio of PG I/PG II; prolonged presence of anemia, leukopenia, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, especially in men over 50 years of age with bad habits (smoking, alcohol abuse); presence in patients with diabetes mellitus and obesity, especially when combined with them and under the condition of an increased index of glycosed hemoglobin; gross and multiple disorders of the rhythm of nutrition and the content of the diet.

Using the obtained data, a mathematical assessment of the prognostic significance of each of the studied signs can be carried out, an algorithm for predicting stomach cancer and making individualized medical decisions is developed, without which it is impossible to create an effective and convenient register of patients with precancerous diseases at all stages of medical care for organizing and conducting personalized and effective cancer prevention measures.

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Возможность прогнозирования возникновения заболеваний и проведение адекватных и целесообразных превентивных мероприятий, несомненно, следует отнести к наиболее действенным путям для снижения заболеваемости, в том числе и в первую очередь в области онкологии. Рак желудка, занимающий одно из лидирующих мест в гастроэнтерологической онкологии по частоте его встречаемости, требует поиска наиболее значимых факторов риска и предвестников его возникновения, ставит перед учеными-гастроэнтерологами задачу максимальной значимости – создание системы прогноза этого заболевания. Проведенный нами анализ мировой научной литературы, посвященной поиску факторов риска возникновения рака желудка для своевременного прогноза этого заболевания и проведения мероприятий канцеропревенции,

свидетельствует о многообразии неоднозначных оценок возможных условий и причин, способствующих развитию злокачественных опухолей в желудке, малигнизации доброкачественных опухолей, трансформации так называемых предраковых заболеваний в злокачественный процесс. Проведены многочисленные исследования по определению этиологической роли факторов внешней среды, в том числе неблагоприятной экологии, а также пола, возраста, курения, злоупотребления алкоголем [1, 2, 3]. Существуют неоднозначные, а во многом и разнонаправленные мнения авторов о роли алиментарного фактора в генезе новообразований желудка, в том числе преобладания в пище животных жиров, злоупотребления пережаренной, маринованной пищей богатой нитрозаминами, насыщенными пряностями продуктами, употребления

слишком горячей пищи, использования в питании продуктов, зараженных микотоксинами [1, 4, 5].

Нет единодушия авторов в оценке роли факторов внутренней среды в возможном развитии рака желудка: состояния секреторной активности желудка (синтез пепсиногена, количественное соотношение пепсиногена I к пепсиногену II, концентрация в крови гастрин, динамика и степень выраженности воспалительных и атрофических процессов в его слизистой оболочке) [6, 7]. Заметная роль для прогноза рака желудка многими авторами отводится пилорическому хеликобактеру, как главной причине воспаления и негативного влияния на регенеративную состоятельность слизистой оболочки желудка. Однако при этом нет ясности о влиянии на развитие рака желудка длительности геликобактериоза, а также эффективной эрадикационной терапии *H. pylori* [6, 7].

Интересны, но также не единодушны мнения авторов, сосредоточенных на поиске внутренних факторов риска рака желудка, в том числе о роли количественного показателя гликозирированного гемоглобина крови и его динамики [8]. Обнадеживающие взгляды ученых о целесообразности отнесения рака желудка к категории мультифакториальных процессов, казалось бы, бесспорны по данным ряда исследований [9] и обоснованы их выводы о прогностическом значении генетических изменений в генезе рака желудка и важность рассматривать их роль как факторов прогноза заболевания, но не находят убедительных подтверждений в исследованиях других групп ученых [10].

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 36 факторов риска рака желудка у 143 больных, коренных жителей городов, областей и республик СЗФО России, перенесших комплексное, в том числе хирургическое лечение данного заболевания. Врачи разных специальностей, осуществлявших постстационарное динамическое наблюдение больных раком желудка, заполняли разработанную нами анкету, отражающую верифицированные в многочисленных работах [5, 14] и рекомендованные Ассоциацией онкологов США [15] для региональной валидации факторы риска рака желудка. Они включают характеристику предраковых заболеваний и морфологических изменений слизистой оболочки желудка, вредные привычки больных, особенности их питания, тяжелые сопутствующие заболевания, так называемые внутренние факторы организма: результаты анализа крови, функциональное состояние желудка. На основе полученных данных вычисляется частота встречаемости изученных факторов риска, проводится ранжирование этих признаков по принципу клинической их значимости и осуществляется концентрированное формирование списка наиболее целесообразных признаков для практического их использования

Много еще «белых пятен» в понимании причинной обусловленности рака желудка, степени влияния внешних и внутренних неблагоприятных факторов, которые могли бы быть использованы в практической гастроэнтерологии в интересах прогноза рака желудка. Нет достаточной уверенности о влиянии на механизмы канцерогенеза семейного анамнеза, пола, возраста, определенных групп крови, ряда хронических заболеваний (сахарный диабет, в том числе при лечении метформином, болезни иммунной системы, пернициозная анемия, ожирение и др.) [11], предыдущих оперативных вмешательств на желудке, например, резекции желудка. Не ясно как влияют на желудочный канцерогенез изменения в клеточном составе крови, изменения в кишечном микробиоценозе и многие, многие другие патологические процессы и явления, которые было бы полезно в интересах прогноза рака желудка ввести в карту прогноза для динамического наблюдения лиц с риском рака желудка [12, 13].

Следует отметить, что большинством авторов 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. Именно этому посвящено исследование, результаты которого представлены в настоящей статье.

Цель исследования: изучить факторы риска возникновения рака желудка у больных на территории Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации.

в амбулаторно-поликлинической сети медицинских учреждений.

Возраст больных: до 40 лет – 9, 40–49 лет – 22, 50–59 лет – 46, более 60 лет – 66 больных. Женщин среди них оказалось 29, мужчин – 114. Рак желудка в семейном анамнезе оказался у 16 (11,2%) больных. Рак выходного отдела желудка выявлен у 91 больного (63,3%), рак малой кривизны тела с переходом на заднюю и переднюю стенки желудка у 21 больного (14,6%), рак кардиального и субкардиального отделов желудка у 17 больного (11,8%), другие локализации рака у 14 больных (10,3%). Большая часть больных (63,3%, т.е. 91 больной) поступила в онкологический стационар с III и IV стадиями рака желудка, у 52 больных (36,7%) диагностирован рак желудка I и II стадии. Аденокарцинома встречалась в исследовании чаще других гистологических типов рака желудка – у 138 больных, т.е. в 96,5% случаев.

Группу контроля составили 128 человек, в ряде коммерческих клиник городов, областей и республик СЗФО России, проходивших углубленную диспансеризацию, но с согласия обследуемых лиц в объеме, необходимом для программы настоящего исследования. Обследуемые лица являлись как сотрудниками офисов ряда фирм, так и работниками промышленных предприятий.

Результаты исследований и их обсуждение

Многие исследователи определенное значение среди факторов риска рака желудка придают вредным привычкам больных (курение, злоупотребление алкоголем), нарушающим механизмы гастропroteкции и неблагоприятно влияющих на процессы физиологической регенерации слизистой оболочки желудка. В нашем исследовании оказалось, что курильщики составляли большую часть обследованных больных – 106 человек, т.е. 74,1%. Из них женщины – лишь 11,3%. Сравнение в группе контроля: 41 (32%). Чрезмерное употребление алкоголя (муж.: более 24 мл этанола, жен.: более 12 мл этанола в день по оценке в соответствии с рекомендациями US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2019) было установлено у 26 больных (18,2%), женщин среди них оказалось 3 человека. Сравнение в группе контроля: 3%. Сочетание курения и злоупотребления алкоголем выявлено у 20 больных мужчин и 3 больных женщин в группе исследования и только 2,3% в группе контроля.

Важно отметить, что у всех 143 больных раком желудка эндоскопически выявлен хронический атрофический гастрит, подтвержденный гистологически (в группе контроля – 25%). При этом у 78 больных группы исследования (54,5%) этот процесс имел прогрессирующее течение, в группе контроля – 4,7%. Нами отмечено, что очаговые дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка в виде кишечной метаплазии и/или дисплазии в различные сроки перед развитием рака желудка развивались у всех больных с диагностированным атрофическим процессом. Здесь же следует отметить, что в данном исследовании имеются убедительные данные о длительном персистировании инфекции *H. pylori* у 39 (27,3%) больных раком желудка, из которых 24 человека проходили эрадикационную терапию первой линии, а 6 больных из них повторно была проведена программа эрадикации *H. pylori* и были использованы лекарственные препараты второй линии. 14 человек из группы контроля (11%) имели документально подтвержденный длительный желудочный хеликобактериоз, а у 28,1% имелись антитела к *H. pylori*. Большинство больных раком желудка (65,7%) при поступлении на лечение в стационар не имели антител к *H. pylori*. Полученные данные свидетельствуют, что предраковые гиперпластические процессы в виде желудочной метаплазии и дисплазии и в Северо-Западном регионе России, как и в других странах, важны для оценки степени значимости этого фактора риска рака желудка, тем более если они сочетаются с наличием инфекции *H. pylori* [16, 17].

Предраковые заболевания желудка, которые традиционно рассматриваются как важные условия возникновения рака желудка [18, 19], изучены у больных нашей группы исследования. Оказалось, что болезнь Менетрие и пернициозная (B12-дефицитная) анемия были редкостью, в общей сложности не более 3,5% в когорте обследованных больных раком желудка и не встречалась ни у одного человека в группе контроля. Что же касается язвенной болезни желудка или

двенадцатиперстной кишки, то она в анамнезе у обследованных больных установлена в 21 случае (14,7%), а в группе контроля у 4,7% лиц. Более того, из 21 язвенного больного в 9 случаях, т.е. более, чем у трети из них рецидивирующее течение язвенной болезни было столь агрессивным, что потребовало хирургического лечения – резекции желудка, что тоже согласуется с мнением других авторов [20]. Полипы желудка, как вид доброкачественных опухолей, выявленных при предоперационной фиброгастроудоденоскопии у 47 больных, мы рассматриваем как частое, в том числе предраковое дисрегенераторное явление, которое, несомненно относится к факторам риска рака желудка, возникающее с частотой 32,8%. В группе контроля полипы желудка отмечены у двух человек (1,5%).

Большое значение в современной литературе придается неблагоприятным особенностям питания, как факторам риска рака желудка [21, 22]. Проведенный анализ применительно к жителям СЗФО показал, что для 61,5% больных раком желудка в течение многих лет нерегулярное питание было привычным стилем жизни, в группе же контроля – 14,8%. Избыточному потреблению животных жиров были привержены 13,3% больных раком желудка по сравнению с 5% в группе контроля. О высоком потреблении соли в рационе своего питания говорили 16,8% больных раком желудка, в группе контроля – 8,7%. Большое количество специй и пряностей употребляли в своем питании 14% больных раком желудка, в группе контроля – 2,9%. Потребление большого количества пережаренной, маринованной пищи предпочитали 17,5% больных раком желудка, в группе контроля – 1,5%. На недостаток в рационе свежей зелени, фруктов и овощей обращали внимание 19,6% больных раком желудка и 10,1% лиц из группы контроля. На основании приведенных данным можно утверждать, что нерациональное питание у значительной части обследованных нами больных, как и наблюдающееся во многих странах мира, в определенной степени следует рассматривать как один из убедительных факторов риска рака желудка, прогностическая значимость которого, несомненно, может быть высоко ранжирована при персонифицированном математическом анализе этих изученных нутриционных показателей в комплексной взаимосвязи с другими доказанными факторами риска рака желудка.

Функциональное состояние желудка, как и морфологический его статус – важный критерий и свидетель протекающих в его структурах процессов. Гастрин-17 (G-17) сыворотки крови, пепсиноген I (PG I) и, тем более соотношение PG I/PG II заслуживают особого количественного изучения у лиц с риском рака желудка [23, 24]. Как показали наши исследования гастрин-17 сыворотки крови (стимулированный) у 54,5% больных раком желудка оказался пониженным, в 16,8% случаев – повышенным. В группе контроля аналогичные данные были существенно «скромнее», соответственно: 4,3% и 13,0%. Что касается оценки концентрации пепсиногена I в сыворотке крови больных раком

желудка, то установлено, что низкие его цифры оказались у 49,6% больных (в группе контроля – 6,5%), повышенные – у 7,7% больных (в группе контроля – 7,9%). Важнейшим критерием для оценки степени функциональной деградации желудка, по мнению многих исследователей [24, 25], является количественный показатель соотношения пепсиногена I и пепсиногена II (PG I/PG II). Как свидетельствуют результаты нашего исследования у большинства больных раком желудка (61,5%) наблюдалось снижение данного показателя, как доказательство прогрессирующей атрофии слизистой оболочки желудка, подтвержденной у них морфологическими исследованиями у 84 из 88 больных. В группе контроля сниженный показатель PG I/PG II оказался у 8% больных с морфологически доказанной атрофией слизистой оболочки желудка.

Среди заболеваний, сопутствующих желудочному канцерогенезу, в литературе особенно обращается внимание на ожирение и сахарный диабет [26, 27], наличие которых у больных с предраковыми заболеваниями рекомендуется учитывать как дополнительные факторы, в определенной степени способствующие раковому процессу и приближающие его развитие. Нами проведен анализ частоты встречаемости обоих заболеваний в когорте обследованных больных. Оказалось, что рак желудка развивается на фоне сахарного диабета более чем в два раза чаще, чем сахарный диабет встречается в популяции: 19,6% против 9,4% соответственно. Аналогичная картина, но с меньшей степенью разницы наблюдается при анализе данных о частоте встречаемости ожирения (индекс массы тела равен и более 30) у больных раком желудка 27,3% и 21,0% в группе контроля. Следует обратить внимание в этой связи на важный, на наш взгляд, факт, а именно: сочетание сахарного диабета и ожирения, несомненно, как проявление неполного метаболического синдрома, у больных раком желудка имело место у 23 из 143 больных (16,0%), в то время как в группе контроля таких больных оказалось всего 4 из 138 обследованных лиц (2,9%). Если учесть тот факт, что 19 из 112 больных (17,0%) раком желудка в возрасте 50 лет и старше против 3,9% в группе контроля имели обозначенное сочетание болезней, на фоне которых развился рак желудка, то есть полное основание не столько согласиться с мнением Camilleri M. et al. [28], Patel A. V. et al. [29], сколько расширить выводы их работ и применительно к контингенту больных раком желудка в Северо-Западном регионе России, включить сочетание возраста 50 лет и выше, наличие ожирения и сахарного диабета

в объединенный фактор риска рака желудка, усиленный повышенным показателем гликозилированного гемоглобина крови.

Большая дискуссия разразилась в научных публикациях о прогностической роли основных показателей общеклинического анализа крови для предвидения рака желудка [5, 30]. Как свидетельствуют данные проведенных нами исследований сколь-нибудь заметные изменения количества клеточных форм крови и гемоглобина отмечены у 113 больных: изолированное или сочетанное снижение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, базофилов, тромбоцитов зарегистрированы у 34 из 148 больных (в группе контроля – 22 из 138 обследованных лиц), снижение содержания гемоглобина у 60,8% больных, (в группе контроля – 10,8%), повышение клеточных форм крови установлено у 93 из 148 больных, в частности лейкоцитоз у 16,8% больных раком желудка (лейкопения у 9,0% больных), нейтрофилия у 13,3% больных раком желудка (нейтропения у 6,3% больных). Для сравнения: в группе контроля умеренный лейкоцитоз и нейтрофилия, выявлены соответственно у 3,6% и 0,7% обследованных лиц, в то время как лейкопения отмечена у 2,2%, нейтропения у 0,7% в группе контроля.

Следует обратить внимание на особенности содержания в крови больных раком желудка лимфоцитов: повышение этих клеточных форм лейкоцитов отмечено у 9,8%, снижение у 7,7% больных. В группе контроля получены сопоставимые данные: 0,7 и 5,8% соответственно.

Интересны, на наш взгляд, данные о содержании в крови тромбоцитов, полученные у больных раком желудка при поступлении их на лечение: тромбоцитоз наблюдался у 23,8% больных, тромбопения у 15,4% больных. Эти показатели в группе контроля составили 3,6% и 4,3% соответственно.

Осмысление приведенных выше гематологических данных, полученных в процессе исследования у больных раком желудка, потребовало динамического анализа данных показателей, полученных из амбулаторных карт ряда больных. Оказалось, что у них снижение многих из изученных показателей, особенно анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения наблюдались в большинстве случаев (44 из 52 больных с доступными амбулаторными картами) на протяжении не менее 3-х лет до развития рака желудка. Проводившаяся по этому поводу диагностика и соответствующее лечение оказывались временными и нестойкими. Обследование желудка было выполнено лишь у 6 из 44 больных без прогностических выводов о возможных перспективах рака желудка.

Заключение

Проведенное одномоментное ретроспективное обсервационное сравнительное исследование, посвященное поиску наиболее значимых факторов риска рака желудка, позволило обосновать формирование комплекса анамнестических особенностей, признаков функциональных и морфологических изменений желудка, внутренних сопутствующих

патологических процессов и заболеваний, часто встречающихся в периоде жизни больного, предшествующем развитию рака желудка. Ранжир изученных факторов риска рака желудка по их степени прогностической значимости следует представить следующим образом: наличие предраковых заболеваний, сопровождающихся прогрессирующей

атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и/или дисплазией в сочетании с длительным желудочным хеликобактериозом; снижение в крови содержания пепсиногена I и стимулированного гастрин-17, а также снижение соотношения PGI/PG II; продолжительное наличие анемии, лейкопении, нейтропении, лимфопении, тромбоцитопении, особенно у больных мужчин старше 50 лет с вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем); наличие у больных сахарного диабета и ожирения, особенно при их сочетании и при условии повышенного показателя гликозированного гемоглобина; грубые и множественные нарушения ритма питания и содержания пищевого рациона.

Без этих полученных материалов невозможно построить оптимальную систему прогноза рака желудка с ее целевой направленностью использования в широкой сети амбулаторно-поликлинической помощи населению. Только сформированный комплекс выявленных факторов риска рака желудка

может послужить базой для создания системы прогноза рака желудка с последовательностью использования полученного клинического материала в соответствии со степенью клинической ценности каждого из изученных факторов риска рака желудка. В развитии этого будет проведена математическая оценка прогностической значимости каждого из изученных признаков, разработан алгоритм прогноза рака желудка и принятия индивидуализированных медицинских решений, т.е. выполнена мультидисциплинарная научная работа, без которой невозможно создать эффективный и удобный в работе на всех этапах медицинской помощи регистр больных с предраковыми заболеваниями. Именно этот путь считается оптимальным и целесообразным [31, 32], для реального снижения заболеваемости раком желудка и, несомненно, перспективным для использования в медицинских учреждениях СЗФО России и распространения сформулированной методологии канцеропревенции в другие регионы страны.

Литература | References

1. 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. 9(1):1–9. doi: 10.1038/s41598-019-48769
2. Milano A. F. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973–2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med*. 2019;48(1):5–23. doi: 10.17849/inism-48-1-1-19.1.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. 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.
5. 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. 68(9):1576–1587. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317556.
6. 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. *Am J Gastroenterol*. 2017. 112(5):704–715. doi:10.1038/ajg.2017.55.
7. 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.
8. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019; 14(1): 26–38. doi: 0.5114/pg.2018.80001.
9. Ilson, D. H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2017;(33): 473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000395.
10. 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. Available at: <https://www.aicr.org/wp-content/uploads/2020/01/stomach-cancer-report.pdf> Access 05/05/2020.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Endosc*. 2016 Jul;84(1):18–28. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.028.
15. by M. D. DeVita, Vincent T., Jr (Editor), Ph. D. Lawrence, Theodore S., M.D. (Editor), Steven A. Rosenberg (Editor) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita) 10th Edition. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins; 10th edition, 2021.
16. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23–30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5.
17. Li H., Xu C. X., Gong R. J., et al. How does *Helicobacter pylori* cause gastric cancer through connexins: An opinion review. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 21;25(35):5220–5232. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5220.
18. 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.

19. 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.
20. Zhou J., Zhou Y., Cao S. Multivariate logistic regression analysis of postoperative complications and risk model establishment of gastrectomy for gastric cancer: A single-center cohort report. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Jan;51(1):8–15. doi: 10.3109/00365521.2015.1063153.
21. Kim S. R., Kim K., Lee S. A., et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 11;11(4):826. doi: 10.3390/nu11040826.
22. Jin G., Lv J., Yang M., Wang M., et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1378–1386. doi: 10.1016/S1470–2045(20)30460–5.
23. 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. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):704–715. doi: 10.1038/ajg.2017.55.
24. Liu X., Zhang M., Luo R., et al. Significance of pepsinogen in screening for gastric intestinal metaplasia in Guangdong. *China J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060521990495. doi: 10.1177/0300060521990495
25. Fernandez-Botran R., Wellmann I. A., Une C., et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori*/CagA Antibodies in Guatemalan Gastric Cancer Patients: Association of Seropositivity with Increased Plasma Levels of Pepsinogens but not Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul;103(1):260–265. doi: 10.4269/ajtmh.19–0934.
26. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42: e2020004. doi: 10.4178/epih.e2020004.
27. Arnold M., Abnet C. C., Neale R. E., Vignat J., et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):335–349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
28. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
29. Patel A. V., Friedenreich C. M., Moore S. C., et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2391–2402. doi: 10.1249/MSS.0000000000002117.
30. Hirahara T., Arigami T., Yanagita S., et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019 Jul 8;19(1):672. doi: 10.1186/s12885–019–5903-y.
31. Song H., Eksheden I. G., Zheng Z., et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015 Jul 27;351: h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
32. Song H., Eksheden I. G., Ploner A., et al. Family history of gastric mucosal abnormality and the risk of gastric cancer: a population-based observational study. *Int J Epidemiol*. 2018 Apr 1;47(2):440–449. doi: 10.1093/ije/dyx238.
33. Dong E., Chen Q., Chen W. et al. Stomach Cancer Prediction Model (SCoPM) *The American Journal of Gastroenterology*. 2021 October, Volume 116, Issue, pp. S656–S657. doi: 10.14309/01.ajg.0000779248.99245.30