© А.А. Аванесян, 2025
УДК 616.33-006.6
ББК 55.694.133.2-3
DOI: 10.31917/2602127

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

ПАТОГЕНЕЗ, МОРФОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЖЕЛУДКА

А.А. Аванесян

PATHOGENESIS, MORPHOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF GASTRIC CANCER

А.А. Аванесян
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
ORCID: 0000-0001-7700-2379.

A.A. Avanesyan
PHD, Head of endoscopy department.
Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit. A.
ORCID: 0000-0001-7700-2379.

Рак желудка (РЖ) – одно из самых агрессивных злокачественных новообразований. В обзоре рассмотрены ключевые аспекты: роль *Helicobacter pylori (H. pylori)*, хронического воспаления и генетических нарушений (*TP53*, микросателлитная нестабильность). Особое внимание уделено молекулярным подтипам (классификация TCGA) и их значению для таргетной терапии. Проанализированы эпидемиологические тенденции, включая данные по России. Разобраны основные факторы риска: атрофический гастрит, наследственные синдромы. Представлены стратегии профилактики (эрадикация *H. pylori*, скрининг). Подчеркнута важность персонализированного подхода.

Ключевые слова: *рак желудка, патогенез, морфология, эпидемиология молекулярные подтипы, H. pylori, факторы риска, профилактика, скрининг.*

Gastric cancer (GC) is one of the most aggressive malignant neoplasms. This review examines key aspects: the role of *H. pylori*, chronic inflammation, and genetic alterations (*TP53*, microsatellite instability). Special attention is given to molecular subtypes (TCGA classification) and their significance for targeted therapy. Epidemiological trends, including data from Russia, are analyzed. Major risk factors are discussed: atrophic gastritis, hereditary syndromes. Prevention strategies (*H. pylori* eradication, screening) are presented. The importance of a personalized approach is emphasized.

Key words: *gastric cancer, pathogenesis, morphology, epidemiology, molecular subtypes, H. pylori, risk factors, prevention, screening.*

Введение

Рак желудка является одной из наиболее частых причин смертности от злокачественных новообразований в мире. Несмотря на снижение общей заболеваемости в некоторых странах, он остается актуальной клинической и эпидемиологической проблемой.

Рак желудка – многофакторное заболевание, возникающее на фоне хронического воспаления, генетической предрасположенности, ятрогенных и психосоматических факторов. Показатели заболеваемости и смертности в России на сегодняшний день превышают глобальные данные, что диктует

необходимость поиска новых возможностей и оптимизации канцеропревенции [1].

Одним из ключевых направлений профилактики и раннего выявления рака желудка является изучение и мониторинг фоновых заболеваний – состояний, предшествующих или способствующих опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка.

В статье объединены современные данные о молекулярных механизмах, эпидемиологических тенденциях и инновационных подходах к профилактике фоновых заболеваний и скринингу рака желудка.

Эпидемиология

Рак желудка, по данным GLOBOCAN, 2022, занимает пятое место среди онкозаболеваний в мире [2].

Показатели заболеваемости и смертности составили 1,09 млн. новых случаев в год и 768 тыс. случаев соответственно. Регионами риска являются восточная Азия (Япония, Южная Корея) и восточная Европа (Россия, Беларусь).

Заболеваемость в России составляет 13,7 на 100 тыс. населения (19,8/100 000 – у мужчин, 9,8/100 000 – у женщин), также неизменной остается и поздняя диагностика РЖ – 50–65% случаев выявляют на III–IV стадиях заболевания [3]. В нашей стране динамика показателей заболеваемости и смертности от РЖ за последние 10 лет снизилась: так, показатель заболеваемости в 2012 году был 15,2/100 000 населения, что соответствует общемировым тенденциям [1]. В то же время, несмотря на оптимистичную динамику по снижению заболеваемости некардиальными формами РЖ, в некоторых странах за последние 50 лет отмечается рост частоты кардиального РЖ в более молодых возрастных группах [4, 5].

Факторы риска

Инфекционный фактор

Основным модифицируемым фактором риска была признана *Helicobacter pylori*, которая ассоциирована с 70–80% случаев некардиального РЖ [6–8]. Длительная персистенция этой бактерии приводит к хроническому воспалению, атрофии и кишечной метаплазии (КМ; Correa's cascade) [9].

В то же время, по данным эпидемиологических исследований, в различных регионах мира *H. Pylori* инфицировано более 65–92% взрослого населения, и только у 1–3% инфицированных развивается рак желудка. *Helicobacter pylori* продуцирует 25 факторов вирулентности, и ключевую роль в канцерогенезе играет цитокин CagA [10].

Бактерия *H. Pylori* не одинока среди бактерий, вызывающих рак желудка. Так, микробиота желудка: *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus anginosus*, *Prevotella melaninogenica* при увеличении pH-среды приобретают канцерогенный потенциал [11].

В последние годы накоплены данные о потенциальной роли в онкогенезе (включая РЖ) цитомегаловируса (ЦМВ, *Human Cytomegalovirus*, HCMV) семейства *Herpesviridae* [12]. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что HCMV может модулировать микроокружение опухоли за счет индукции хронического воспаления (повышение уровней IL-6, TNF-α и COX-2) [13]; нарушения регуляции клеточного цикла (активация онкогенных сигнальных путей, включая PI3K/AKT и MAPK) [14]; подавления апоптоза (увеличение экспрессии Bcl-2 и ингибирование p53) [15].

Иммуногистохимические исследования выявили присутствие HCMV-белков (IE1, pp65) в опухолевых клетках при аденокарциноме желудка, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом [16]. Однако вопрос о причинно-следственной связи при данной нозологии требует дальнейшего изучения.

Известно, что вирус Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus*, EBV) – онкогенный герпесвирус, ассоциированный с 5–10% случаев РЖ, преимущественно с EBV-позитивным раком желудка (EBVaGC) – молекулярным подтипом по классификации TCGA [17].

Механизмы EBV-канцерогенеза включают: экспрессию вирусных онкобелков (LMP1, LMP2A, EBNA1), активирующих NF-κB и JAK/STAT-сигналинг [18]; гиперметилирование ДНК (включая промоторы *CDKN2A* и *MLH1*), ведущее к эпигенетической нестабильности [19]; индукцию PD-L1, способствующую иммуносупрессии в микроокружении опухоли [20]. Такой молекулярный подтип РЖ, как EBVaGC, характеризуется лимфоидной инфильтрацией, микросателлитной стабильностью и лучшим прогнозом по сравнению с EBV-негативными опухолями [21]. Оба вируса могут участвовать в патогенезе РЖ, но через разные механизмы: HCMV – опосредованно, через хроническое воспаление, а EBV – напрямую, за счет интеграции в опухолевый геном. Перспективным направлением здесь является изучение противовирусной терапии и иммунотерапии (например, ингибиторов PD-1/PD-L1 при EBVaGC) [22].

Генетический фактор

К данному фактору риска относятся 10% РЖ с наследственными синдромами, такими как наследственный диффузный РЖ (HDGC, мутация гена *CDH1*): риск 70–80% и Синдром Линча (дефект генов *MLH1*/*MSH2*): риск 10–15% [23].

При синдроме Линча (Линч-синдром, наследственный неполипозный колоректальный рак, ННПКР) риск развития РЖ повышен, но его вероятность варьирует в зависимости от популяции и конкретной мутации. Для сравнения: в общей популяции риск заболеть РЖ составляет ~1%. Наибольший риск при ННПКР ассоциирован с мутациями в *MLH1* и *MSH2* (до 15–20% в азиатских популяциях). Для *MSH6* и *PMS2* риск ниже (~5–10%). Согласно географическим различиям, в Восточной Азии (Япония, Корея) риск достигает 20–30% из-за сочетания с *H. Pylori*

и специфическим режимом питания, а в Европе и США – 8–15% [23, 24]. При этом средний возраст дебюта заболевания – 50–55 лет (на 10–20 лет раньше спорадических случаев) [23].

При наличии полиморфизмов – естественных вариантов в последовательности ДНК, встречающихся в популяции с частотой ≥1%, – повышается риск РЖ в сочетании с *H. pylori*-инфекцией. Это связано с влиянием полиморфизмов на уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β (IL-1β) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α). Данные цитокины усиливают воспаление в слизистой желудка при инфицировании *H. pylori*, подавляют секрецию соляной кислоты и способствуют развитию атрофии, метаплазии и рака (по каскаду Корреа). Полиморфизмы наследуются и бывают широко распространены в популяции, но их патогенное влияние зависит от внешних факторов, например, режима питания или курения [25].

Иные факторы

Помимо генетической предрасположенности и инфекционных агентов, значительную роль в развитии РЖ играют модифицируемые факторы, включающие особенности питания, поведенческие привычки и воздействие окружающей среды. На сегодняшний день наиболее убедительные данные, подтвержденные метаанализами, связывают риск РЖ с пищевыми привычками.

К числу значимых диетических факторов относятся: высокое потребление соленых, копченых и маринованных продуктов – нитрозосоединения и полициклические ароматические углеводороды, образующиеся при обработке этих продуктов, обладают прямым мутагенным действием на слизистую желудка [26]. По данным Всемирного фонда исследований рака (WCRF), регулярное употребление соленой пищи увеличивает риск РЖ на 15–20% [27]. Недостаточное потребление свежих растительных продуктов приводит к снижению поступления антиоксидантов (витаминов С, Е, каротиноидов), что способствует хроническому оксидативному стрессу и повреждению ДНК эпителиальных клеток [28]. Метаанализ X. Hui et al. показал, что низкий уровень потребления овощей ассоциирован с повышением риска РЖ до 30% [29].

Избыточная масса тела является установленным фактором риска аденокарциномы кардиального отдела желудка (ОР=1,3–1,5) [29, 30]. Патогенетические механизмы в данном случае включают хроническое воспаление, гиперлептинемию и инсулинорезистентность, способствующие клеточной пролиферации. Следует отметить, что влияние отдельных пищевых добавок (например, нитратов в мясных продуктах) остается дискусионным, поскольку эпидемиологические данные противоречивы [30–32].

Нарушение режима питания (длительные перерывы между приемами пищи, переедание) способствует развитию хронического гастрита, что может рассматриваться как предраковое состояние [8, 26–28]. Однако убедительных эпидемиологических данных, подтверждающих независимую роль этого фактора в генезисе РЖ, пока недостаточно.

Такие поведенческие факторы, как курение, имеют достаточную доказательную базу в отношении развития РЖ. Табачный дым содержит более 60 известных канцерогенов, включая бензопирен и N-нитрозамины, которые напрямую повреждают слизистую желудка [33]. По данным крупных когортных исследований, курение увеличивает риск РЖ в 1,5–2 раза, причем риск остается повышенным даже после прекращения курения [34]. У бывших курильщиков риск РЖ остается повышенным (~1,3–1,5 раза) по сравнению с никогда не курившими, но ниже, чем у активных курильщиков (1,5–2,0 раза). Для снижения риска до уровня некурящих требуется 10–20 лет после отказа от курения. Причиной долгосрочного эффекта являются накопленные мутации в клетках слизистой желудка (например, из-за воздействия нитрозаминов), которые могут сохраняться годами. Курение ускоряет атрофию слизистой и метаплазию – предраковых изменений, которые регрессируют медленно.

Употребление алкоголя, особенно в высоких дозах, является значимым фактором риска кардиального РЖ (ОР=1,2–1,8) [33]. Основной механизм в данном случае связан с метаболизмом этанола в ацетальдегид – вещества с доказанной мутагенной активностью [35].

Роль хронического стресса и депрессии в канцерогенезе в последние годы активно изучается. Хотя прямых доказательств их связи с РЖ меньше, чем у диетических и поведенческих факторов, ряд исследований указывает на потенциальные механизмы – например, на гиперкортизолемию, которая приводит к подавлению активности NK-клеток и нарушению иммунного надзора за опухолевыми клетками [36]. Накоплению повреждений ДНК также способствует окислительный стресс, индуцированный хроническим психоэмоциональным напряжением. Работа G. Christodoulidis et al. продемонстрировала, что распространенность депрессии среди пациентов с РЖ варьирует от 4,0% до 68% со средним значением 37% (95% ДИ) [36].

И наконец, упомянем профессиональные и экологические воздействия. Ионизирующая радиация (например, после лучевой терапии на область живота) – доказанный фактор риска РЖ. Профессиональные вредности (контакт с угольной пылью, соединениями тяжелых металлов) ассоциированы с умеренным повышением риска [32].

Фоновые заболевания

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) характеризуется потерей желудочных желез и замещением их фиброзной тканью или кишечным эпителием. Основная причина – персистирующая инфекция *H. pylori* (о ней уже упоминалось выше). Это ключевой

фактор 89% случаев некардиального РЖ. Штаммы *H. pylori*, экспрессирующие CagA и VacA, активируют онкогенные сигнальные пути (Wnt/β-catenin, PI3K/Akt), ингибируют апоптоз и стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), способствуя формированию раковых стволовых клеток. Эрадикация *H. pylori* снижает риск рака желудка на 46%, даже при наличии атрофии, однако максимальный эффект наблюдается на ранних стадиях инфицирования [37]. Бактерия индуцирует хроническое воспаление через активацию NF-κB (включая TLR-зависимые механизмы) и выработку провоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *TNF-α*), что приводит к оксидативному стрессу, повреждению ДНК и эпигенетической инактивации генов-супрессоров опухолей.

При атрофии снижается секреция соляной кислоты, что создает условия для колонизации кишечной микрофлоры, продуцирующей канцерогенные N-нитрозосоединения. Риск РЖ при ХАГ повышается в 5-10 раз, особенно при поражении тела желудка. Система OLGA/OLGIM используется для стратификации риска, где стадии III–IV ассоциированы с 25% вероятностью прогрессии в рак за 10 лет [38].

Такие изменения слизистой желудка как кишечная метаплазия – замещение желудочного эпителия кишечным, – рассматривается как этап в цепи «гастрит – атрофия – метаплазия – дисплазия – рак». Полная (тонкокишечная) и неполная (толстокишечная) метаплазия различаются по риску: неполная форма имеет в 4 раза более высокий потенциал малигнизации. Мутации в гене *CDH1* (потеря E-кадгерина) и микросателлитная нестабильность (MSI) способствуют утрате клеточной адгезии и пролиферации [38].

Болезнь Менетрие относится к факультативным предраковым состояниям. Морфологические изменения представлены фовеолярной гиперплазией поверхностного и ямочного эпителия без значительной воспалительной инфильтрации, отсутствие *H. Pylori* (в 80% случаев). По данным NCI, риск малигнизации достигает 10%, особенно при сочетании с метаплазией. Основной патогенетический механизм – гиперэкспрессия *TGF-α*, ведущая к гиперпролиферации эпителия [39].

Полипы желудка также могут иметь онкогенный потенциал. Выделяют три их основных типа: гиперпластические, аденоматозные и фундальные железистые. Гиперпластические полипы являются наиболее распространенными и, как правило, доброкачественными. Однако при размере более 1 см или наличии дисплазии они подлежат эндоскопическому удалению. Аденоматозные полипы имеют высокий риск малигнизации, особенно при дисплазии высокой степени. Фундальные полипы, связанные с применением ингибиторов протонной помпы, редко перерождаются, но требуют наблюдения при множественном характере. Аденоматозные полипы размером более 2 см имеют риск малигнизации в 40% случаев [40].

Пернициозная анемия, как следствие аутоиммунного гастрита, приводящего к дефициту витамина B12, ассоциирована с 2-3-кратным повышением риска кардиального РЖ из-за гипергастринемии, стимулирующей пролиферацию ECL-клеток. Хронический воспалительный процесс способствует мутационной нагрузке, эпигенетическим перестройкам и нестабильности клеточного генома [41].

Хирургические операции на желудке, включая резекции по поводу рака или доброкачественных заболеваний, могут создавать предпосылки для развития новых опухолей. Особый интерес представляет риск рецидива РЖ или возникновения первично-множественных опухолей на фоне измененной анатомии и физиологии ЖКТ. Вопрос о связи холецистэктомии с риском РЖ остается дискуссионным, однако новые данные требуют внимания.

Резекция желудка (особенно по Бильрот II) увеличивает риск рака культи в 2–4 раза с латентным периодом 15–20 лет. К основным причинам относят дуоденогастральный рефлюкс желчи, гипохлоргидрию, мутации *TP53* и микросателлитную нестабильность в зоне анастомоза [42].

Удаление желчного пузыря приводит к хроническому забросу желчи в желудок. Метаанализ 2022 года, опубликованный в журнале «Frontiers in Oncology» объединил 8 исследований (5 когортных, 3 случай-контроль) с 26 063 случаями рака желудка и 848 081 участниками. Результат показал, что холецистэктомия повышает риск рака желудка на 11% (ОР=1,11, 95% ДИ: 1,03–1,20). Для некардиального отдела желудка риск выше – 17% (ОР=1,17, 95% ДИ: 1,04–1,33). Латентный период меньше: пик риска наступает через 5–10 лет после операции [43].

Дисбиоз кишечника вызывает рост доли проонкогенных бактерий Firmicutes. Однако часть исследований (например, Shizhen Zhou et al.) не подтверждают эту связь, поэтому проблема требует дальнейшего изучения [44].

Пациенты после субтотальной резекции по поводу РЖ имеют пожизненный риск метахронного рака (3–8% за 10 лет). Ключевыми предикторами является наличие очагов неполной кишечной метаплазии и инфекция *H. pylori* даже после эрадикации [39, 42]. Хирургические вмешательства, нарушающие физиологию желудка (резекции, холецистэктомия), могут рассматриваться как фоновые состояния для развития РЖ.

Патогенез, молекулярные механизмы, морфология

В основе патогенеза РЖ лежит накопление генетических и эпигенетических изменений, нарушающих ключевые клеточные процессы. Рассмотрим основные механизмы молекулярных поломок. Гены-драйверы – ключевые гены, мутации в которых заставляют клетку бесконтрольно делиться. Их можно разделить на две группы (см. таблицу 1):

Таблица 1.

Ключевые гены-драйверы при раке желудка

Ген	Функция в норме	Патогенная альтерация	Фенотипические последствия
TP53	Регулирует клеточный цикл, инициирует апоптоз при повреждении ДНК, контролирует репарацию ДНК	Мутации (70% случаев) – LOH (потеря гетерозиготности)	Микросателлитная нестабильность (MSI), резистентность к апоптозу
CDH1	Кодирует трансмембранный белок Е-кадгерин: обеспечивает межклеточную адгезию, поддерживает полярность эпителиальных клеток, подавляет инвазивный рост	Герминальные мутации (HDGC синдром) Соматические мутации (диффузный тип)	Локальная инвазия, потеря полярности клеток (инфильтративный рост) Перстневидно-клеточная морфология
HER2	Рецептор тирозинкиназы: передает сигналы роста, регулирует пролиферацию и выживаемость клеток	Амплификация (20%)	Активация PI3K/AKT и MAPK путей (диффузный тип роста)
KRAS	Малый GTP-связывающий белок: передает митогенные сигналы от рецепторов роста (EGFR/HER2)	Мутации (10-15%, кишечный тип)	Конститутивная активация пролиферации

- онкогены (активирующие мутации) – ускоряют деление клеток;
- гены-супрессоры опухолей (инактивирующие мутации) – останавливают деление или запускают гибель поврежденных клеток.

Эпигенетика – это изменение активности генов без изменения последовательности ДНК. Ее основные механизмы включают:

- Метилирование ДНК – присоединение метильных групп к определенным участкам ДНК (чаще в промоторах генов), что может приводить к микросателлитной нестабильности;
- Модификацию гистонов – химические изменения гистонов (например, ацетилирование, метилирование), которые влияют на доступность ДНК для транскрипции. Деацетилирование гистонов ведет к репрессии транскрипции;
- Роль микроРНК – коротких некодирующих РНК, которые подавляют экспрессию генов. Например, miR-21 ингибирует гены-супрессоры опухолей, способствуя прогрессии рака.

Эти механизмы имеют большое клиническое значение, поскольку эпигенетические изменения обратимы и могут быть мишенями для терапии (например, ингибиторы ДНК-метилтрансфераз или гистондеацетилаз). Малекулярные механизмы связаны с морфологическими подтипами рака по Lauren (см. таблицу 2).

Таблица 2.

Классификация по Lauren (1965)

Тип	Гистология
Кишечный тип	разнокалиберные папиллярные и/или железистые структуры, солидные участки, (прототип – аденокарцинома кишечного типа).
Диффузный тип	диффузно растущие клетки с вариабельным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак).
Смешанный тип	аденокарцинома представлена различными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.
Неклассифицируемый	не имеет морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов.

Морфологическая классификация ВОЗ, принятая в 2019 году, основана на гистопатологических характеристиках. Согласно им, аденокарцинома с ее подтипами составляет 90–95% случаев рака желудка. Наиболее часто встречаются: тубулярная, папиллярная, муцинозная, перстневидно-клеточная аденокарцинома (может встречаться как вариант низкодифференцированной аденокарциномы). К редким гистологическим типам относятся: аденосквамозная карцинома, гепатоидная аденокарцинома, медуллярная карцинома, нейроэндокринные опухоли.

Обе классификации дополняют друг друга: Lauren полезна для прогноза, а ВОЗ – для точной диагностики подтипов.

Молекулярные подтипы, выделяемые согласно классификациям TCGA и ACRG, являются основой для таргетной терапии.

Согласно классификации The Cancer Genome Atlas (TCGA), принятой в 2014 году, выделяют 4 молекулярных подтипа:

- EBV-позитивный (вирус Эпштейна–Барр); вероятность 8–10%;
- MSI-высокий (микросателлитная нестабильность); вероятность (15–20%);
- Геномно-стабильный (диффузный тип); вероятность 20%;
- Хромосомно-нестабильный (кишечный тип); вероятность 50%.

Классификация Asian Cancer Research Group (ACRG), принятая в 2015 году:

- EMT-подтип: ассоциирован с метастазированием;
- MSI-подтип: лучший ответ на лечение.

Классификационные системы TCGA и ACRG пересекаются, но ACRG сильнее коррелирует с клиническими исходами. Биологические маркеры (биомаркеры) рака желудка – это молекулярные показатели, которые помогают прогнозировать поведение опухоли, подбирать персонализированное лечение. Критически важными биомаркерами являются HER2, MSI, PD-L1. Выбор терапии зависит не только от стадии, но и от молекулярного профиля опухоли. [45, 46]. Современные научные подходы к лечению диктуют необходимость внедрения комплексного патолого-молекулярного анализа, индивидуализации в рутинную практику.

Скрининг рака желудка

Современные подходы к скринингу РЖ включают эндоскопическое исследование, серологические биомаркеры и неинвазивные тесты на *H. pylori*.

Ключевыми исследованиями, а также в метаанализе эффективности эндоскопического скрининга РЖ доказано, что эндоскопия снижает смертность от рака желудка на 40% в регионах с высокой заболеваемостью в том числе за счет выявления на ранних стадиях (Япония, Южная Корея).

Комбинированный подход (FIT+биомаркеры) предполагает использование теста на скрытую кровь (FIT) в сочетании с пепсиногенами (PgI/PgII), что повышает чувствительность скрининга до 85% [47].

Согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (IARC, 2023), скрининг рака желудка целесообразен в группах высокого риска, к которым относятся лица старше 40 лет, инфицированные *H. pylori*, а также имеющие отягощенный семейный анамнез. Важное подтверждение эффективности эрадикационной терапии в профилактике предраковых изменений получено в исследовании GISTAR. В этой работе оценивался комбинированный скрининг рака желудка и колоректального рака среди участников 40–64 лет, рандомизированных на группу эрадикации *H. Pylori* и контрольную группу. Было показано, что эрадикационная терапия снижает частоту атрофического гастрита (предракового состояния) на 60%. Окончательные данные о влиянии на смертность ожидаются к 2035 году [48].

В последние годы значительное внимание уделяется разработке неинвазивных методов ранней диагностики предраковых изменений и рака желудка. Одним из наиболее перспективных направлений является использование панели GASTROClear – анализа крови, основанного на детекции специфических микроРНК, ассоциированных с канцерогенезом. Клинические данные подтверждают потенциальную ценность этого метода. Так, в одном из исследовании было показано, что GASTROClear обладает чувствительностью ~86% и специфичностью ~89% в выявлении рака желудка, что делает его достаточно надежным инструментом для первичного скрининга. Однако, несмотря на все свои преимущества (неинвазивность и относительную простоту выполнения), этот метод уступает по точности эндоскопии с биопсией, что ограничивает его применение в качестве единственного диагностического инструмента. Тем не менее GASTROClear может служить эффективным первым этапом скрининга, позволяя выделить группы пациентов, нуждающихся в более детальном обследовании [49].

Дальнейшее обследование пациентов из групп риска традиционно основывается на эндоскопических методах, которые остаются золотым стандартом диагностики. Внедрение систем искусственного интеллекта (ИИ) значительно улучшило качество визуализации предраковых состояний, таких как атрофический гастрит и кишечная метаплазия. Современные алгоритмы ИИ, применяемые при анализе эндоскопических изображений, демонстрируют точность до 95% в дифференцировке патологических изменений слизистой оболочки желудка. Это позволяет сократить число диагностических ошибок, связанных с человеческим фактором, и повысить выявляемость ранних форм рака [50]. С учетом высокой распространенности рака желудка в определенных популяциях (например, у лиц старше 40 лет с инфицированием

H. pylori) рекомендуется проведение регулярного эндоскопического скрининга каждые 3 года [51].

В то же время вероятность вреда скрининга связана с ложноположительными результатами (гипердиагностика), прямыми рисками инвазивных процедур и экономическими затратами в условиях ограниченных ресурсов [52]. Таким образом, разработка эффективных скрининговых алгоритмов требует тщательного взвешивания потенциальной пользы и вреда, включая не только медицинские, но и психологические, а также финансовые аспекты. Комбинация неинвазивных биомаркеров (например, GASTROClear) и ИИ-ассистированной эндоскопии представляется наиболее сбалансированным подходом, позволяющим оптимизировать раннюю диагностику при минимизации рисков для пациентов.

Профилактика рака желудка

Основу профилактики составляет комплексный подход, включающий эрадикацию *H. pylori*, коррекцию образа жизни и целенаправленный скрининг групп риска.

Ключевым звеном в цепи профилактических мероприятий является борьба с *H. pylori* – главным этиологическим фактором развития хронического гастрита и последующего каскада предраковых изменений. Показательными в этом отношении стали результаты исследований, где устранение *H. pylori* у инфицированных привело к снижению заболеваемости раком желудка до 46%. При этом наибольший профилактический эффект наблюдался у пациентов, лечение которых было начато до развития выраженных атрофических изменений слизистой [37, 38, 47, 53] Механизм защитного действия эрадикации хорошо изучен. После устранения хронического воспаления в слизистой оболочке желудка создаются условия для репаративных процессов. Данные гистологических исследований показывают, что у 30–50% пациентов с начальными стадиями атрофического гастрита отмечается значительное улучшение состояния слизистой. Однако при развитии полной кишечной метаплазии шансы на восстановление тканей резко снижаются [38].

Помимо терапии фоновых заболеваний, существенную роль в профилактике рака желудка играет коррекция пищевых привычек. Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали связь между высоким потреблением соленых, копченых и маринованных продуктов и повышенным риском развития опухолей желудка. В противовес этому, диета, богатая свежими овощами и фруктами, содержащими антиоксиданты и витамины, демонстрирует выраженный протективный эффект [26–28, 54]. Группы пациентов с наследственной предрасположенностью к раку желудка с синдромом Линча, семейным аденоматозным полипозом или носители мутаций в гене *CDH1* требуют особого подхода к профилактике, включающего регулярный эндоскопический мониторинг и, в некоторых случаях, превентивные хирургические вмешательства. Современные генетические технологии позволяют идентифицировать таких пациентов до развития клинических проявлений, что открывает возможности для истинно первичной профилактики [23, 24, 55].

Таким образом, современная стратегия профилактики рака желудка представляет собой многоуровневую систему, включающую:

- эрадикацию *H. pylori*, особенно в регионах с высокой заболеваемостью; целенаправленное наблюдение за пациентами с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией;
- коррекцию диетических привычек отказ от курения;
- генетический скрининг в семьях высокого риска.

Реализация такого комплексного подхода, подкрепленного данными доказательной медицины, позволяет рассчитывать на существенное снижение заболеваемости РЖ в ближайшие десятилетия.

Заключение

Современные представления о патогенезе рака желудка позволяют разрабатывать эффективные стратегии профилактики, основанные на понимании молекулярных механизмов канцерогенеза. Комплексный подход, включающий своевременную диагностику и лечение фоновых заболеваний, целенаправленный скрининг групп риска и коррекцию модифицируемых факторов, открывает перспективы для существенного снижения заболеваемости этой патологией. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию скрининговых алгоритмов и разработку методов молекулярной профилактики.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О., Лисичниковой И.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.

2. *Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229–263.

3. International Agency for Research on Cancer (IARC), Stomach Cancer, Accessed. – 2024 June 05.

4. *Arnold M., Park J.Y., Camargo M.C., et al.* Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035 // Gut. – 2020. – Vol. 69. – № 5. – P. 823–829.

5. *Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., et al.* The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020 –40: a populationbased modelling study // E Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 47. – P. e101404.

6. *Gu J., He F., Clifford G.M., et al.* A systematic review and meta-analysis on the relative and attributable risk of Helicobacter pylori infection and cardia and non-cardia gastric cancer // Exert Review of Molecular Diagnostics. – 2023. – Vol. 23, № 12. – P. 1251–1261.

7. *Han Z., Liu J., Zhang W., et al.* Cardia and non-cardia gastric cancer risk associated with Helicobacter pylori in East Asia and the West: A systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. Helicobacter. – 2023. – Vol. 28, № 2. – P. e12950.

8. *Wong M.C.S., Huang J., Chan P.S.F., et al.* Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018 // JAMA Network Open. – 2021. – № 4. – P. e2118457.

9. *Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P, Liou J.-M., Schulz C., Gasbarrini A., Hunt R.H., Leja M., O'Morain C., Rugge M., Suerbaum S., Tilg H., Sugano K., El-Omar E.* European Helicobacter and Microbiota Study group Collaborators, Affiliations Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report // Gut. – 2022. – Aug 8. – P. 327745.

10. *Sabbagh, Parisa; Javanian, Mostafa; Koppolu, Veerendra; Vasigala, Veneela Krishna Rekha; Ebrahimpour, Soheil.* Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2019.

11. *Assumpcao P.* The Landscape of Helicobacter pylori-related Gastric Carcinogenesis // Journal of gastrointestinal and liver diseases. – 2024 Dec. – Vol. 33, № 4. – P. 524–534.

12. *Söderberg Naucler C., Geisler J., Vetvik K.* The emerging role of human cytomegalovirus infection in human carcinogenesis: a review of current evidence and potential therapeutic implications // Oncotarget. – 2019. – Jul 2. – Vol. 10, № 42. – P. 4333–4347.

13. *Cobbs Ch.* Reply to: Towards an unbiased, collaborative effort to reach evidence about the presence of human cytomegalovirus in glioblastoma (and other tumors) // Neuro Oncol. – 2015 Jun 19. – Vol. 17, № 7. – P. 1040.

14. *Krenzlin H., Zdioruk M., Nowicki M.O., Finkelberg T., Keric N., Lemmermann N., Skubal M., Chiocca E.A., Cook Ch.H., Lawler S.E.* Cytomegalovirus infection of glioblastoma cells leads to NF-κB dependent upregulation of the c-MET oncogenic tyrosine kinase // Cancer Lett. – 2021 Aug. – Vol. 10, № 513. – P. 26–35.

15. *Cinatl Jr.J., Vogel J.-U., Kotchetkov R., Wilhelm H.* Doerr Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression // FEMS Microbiol Rev. – 2004 Feb. – Vol. 28, № 1. – P. 59–77.

16. *Jin J., Hu Ch., Wang P., Chen J., Wu T., Chen W., Ye L., Zhu G., LIFANG Zhang L., Xue X., Shen X.* Latent infection of human cytomegalovirus is associated with the development of gastric cancer // Oncol Lett. – 2014 May 16. – Vol. 8, № 2. – P. 898–904.

17. The Cancer Genome Atlas (TCGA). (2014) Molecular classification of GC // Nature. – 2014 Sep 11. – Vol. 513, № 7517. – P. 202-9.

18. *Young L.S., Lee Fah Yap, Murray P.G.* Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises // Nat Rev Cancer. – 2016 Dec. – Vol. 16, № 12. – P. 789–802.

19. *Gyeong Hoon Kang, Sun Lee, Woo Ho Kim, Hye Won Lee, Jin Cheon Kim, Mun-Gan Rhyu, Jae Y.* Ro Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma // Am J Pathol. – 2002 Mar. – Vol. 160, № 3. – P. 787-94.

20. *Lima A., Sousa H., Medeiros R., Nobre A., Machado M.* PD-L1 expression in EBV associated gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // Discov Oncol. – 2022 Mar. – Vol. 22, № 13. – P. 19.

21. *Li-ping Gong, Jian-ning Chen, Lin Xiao MD, Qiong He, Zhi-ying Feng, Zhi-gang Zhang, Jian-pei Liu MD, Hong-bo Wei, Chun-kui Shao.* The implication of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus–associated gastric carcinoma // Human Pathology. – March 2019. – Vol. 85. – P. 82–91.

22. *Xiao-Li Wei, Qian-Wen Liu b, Fu-Rong Liu, Sha-Sha Yuan, Xiao-Fen Li, Jia-Ning Li, An-Li Yang, Yi-Hong Ling.* The clinicopathological significance and predictive value for immunotherapy of programmed death ligand-1 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer // Oncoimmunology. – 2021 June 17. – Vol. 10, № 1. – P. e1938381.

23. *Park J., Lee S.I., Shin S., et al.* Genetic profiling of somatic alterations by Oncomine Focus Assay in Korean patients with advanced gastric cancer // Oncology Letters. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P.129.

24. *Kaixuan X., Xiaobin Z., Jiaxuan T., et al.* Functional Study of SAMD9L in Familial Gastric Cancer // Turkish Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 34, № 5. – P. 472–482.

25. *Kim J., Lee J., Choi I.J., et al.* TNF genetic polymorphism (rs1799964) may modify the effect of the dietary inflammatory index on gastric cancer in a case–control study // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. e14590.

26. *Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D.* The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions // The Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 150. – P. 663–671.

27. *Acuna N., Park S.Y., Le Marchand L., et al.* Diet quality and risk of gastric adenocarcinoma: The Multiethnic Cohort // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2023. – Vol. 117, № 1. – P. 46–54.

28. *Morais S., Costa A., Albuquerque G., et al.* Salt intake and gastric cancer: a pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project // Cancer Causes and Control: CCC. – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 779–791.

29. *Hui Y., Tu C., Liu D., Zhang H. and Gong X.* Risk factors for gastric cancer: A comprehensive analysis of observational studies // Frontiers in Public Health. – 2023. – Vol. 11. – P. e1172663.

30. *Maddineni G., Xie J.J., Brahmbhatt B., Mutha P.* Diet and carcinogenesis of gastric cancer // Current Opinion in Gastroenterology. – 2022. – Vol. 38, № 6. – P. 588–591.

31. *Wong M.C.S., Huang J., Chan P.S.F., et al.* Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980–2018 // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4. – P. e2118457.

32. *Sun D.Q., Yang F., Li H., Cao M.M., Yan X.X., He S.Y., Zhang S.L., Xia C.F., Chen W.Q.* [Regional disparities in trends of global gastric cancer incidence and mortality from 1990 to 2019] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2022 Sep 23. – Vol. 44, № 9. – P. 950–954.

33. *Takahashi Y., Yamamichi N., Kubota D., et al.* Risk factors for gastric cancer in Japan in the 2010s: a large, long-term observational study // Gastric Cancer. – 2022. – Vol. 25, № 3. – P. 481–489.

34 *Rota M., Possenti I., Valsassina V., et al.* Dose-response association between cigarette smoking and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis // Gastric Cancer. – 2024. – Vol. 27, № 2. – P. 197–209.

35. *Tamura T., Wakai K., Lin Y., et al.* Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol intake and stomach cancer risk in Japan: A pooled analysis of six cohort studies // Cancer Science. – 2022. – Vol. 113, № 1. – P. 261–276.

36. *Christodoulidis G., Konstantinos-Eleftherios K., Marina-Nektaria K.* Double role of depression in gastric cancer: As a causative factor and as consequence // World J Gastroenterology. – 2024 Mar 14. – Vol. 30, № 10. – P. 1266–1269.

37. *Piscione M., Mazzone M., Di Marcantonio M.C., et al.* Eradication of Helicobacter pylori and Gastric Cancer: A Controversial Relationship // Frontiers in Microbiology. – 2021. – Vol. 12. – P. e630852.

38. *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. – Vol. 21. – P. 579–587.

39. *Almazar A.E., Penfield J.D., Saito Y.A., Talley N.J.* Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2021 Apr. – Vol. 19, № 4. – P. 707–712.

40. *Waldum H., Fossmark R.* Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer // Int J Mol Sci. – 2021 Jun 18. – Vol. 22. – № 12. – P. 6548.

41. *Che B., Yuan S., Zhang H., et al.* Causal inference between pernicious anemia and cancers: a bidirectional two-sample mendelian randomization analysis // BMC Cancer. – 2024, № 24. – P. 586.

42. *Shukla A., Kalayarasan R., Gnanasekaran S., Pottakkat B.* Appraisal of gastric stump carcinoma and current state of affairs. // World J Clin Cases. – 2023 May 6. – Vol. 11, № 13. – P. 2864–2873.

43. *Ying Yang, Ming-Hua Liu, Yan Li.* Association Between Cholecystectomy and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front. Oncol., 31 January 2022 // Sec. Gastrointestinal Cancers. – 2022. – Vol. 12.

44 *Shizhen Zhou, Chenxi Li , Lixiang Liu, Yuan Qinggang, Ji Miao, Hao Wang, Chao Ding, Wenxian Guan.* Gastric microbiota: an emerging player in gastric cancer // Front. Microbiol. – 2023 27 April. // Sec. Infectious Agents and Disease. – 2023. – Vol. 14.

45. *Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К.* Классификация опухолей TNM. 8-я ред. Руководство и атлас. Т. I: Опухоли торакоабдоминальной локализации. М.; Практическая медицина, 2018. – 424 с.

46. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014 Sep 11. – Vol. 513, № 7517. – P. 202-9.

47. *O'Connor A., Gill S., Neary E., White S., Ford A.C.* // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2025-01. – Journal article.

48. *Leja M., Park J.Y., Murillo R., Liepniece-Karele I., Isajevs S., Kikuste I., Rudzite D., Krike P., Parshutin S., Polaka I., Kirsners A., Santare D., Folkmanis V., Daugule I., Plummer M., Herrero R.* Multicentric randomised study of Helicobacter pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study // BMJ Open. – 2017 Aug 11. – Vol. 7, № 8. – P.e016999.

49. *Murano T., Chung K.Y., Tang Y.C., Kano Y., Takeuchi K., Sakamoto N., Kuwata T., Gao Y., Cheong J.K., Cheng H., Zhou L., Yano T.* Novel and Effective Blood-Based miRNA Diagnostic Panel for Gastric Cancer: A Pilot Study in a Japanese Population // Cancer Med. – 2025 Apr. – Vol. 14, № 8. – P. e70790.

50. *Li N., Yang J., Li X., Shi Y., Wang K.* Accuracy of artificial intelligence-assisted endoscopy in the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2024 May 14. – Vol. 19, № 5. – P. e0303421.

51. *Хатьков И.Е., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др.* Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 4.

52. *Saumoy M., Schneider Y., Shen N,. et al.* Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155, № 3. – P. 648–660.

53. *Cheung K.S., Leung W.K.* Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori // World J Gastrointest Oncol. – 2018 May 15. – Vol. 10, № 5. – P. 115–123.

54. *Bai X., Li X., Ding S., Dai D.* Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Nutrients. – 2023 Sep 1. – Vol. 15, № 17. – P. 3826.

55. *Choi I.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.I., Kook M.C., Park B., Joo J.* Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment // N Engl J Med. – 2020 Jan 30. – Vol. 382, № 5. – P. 427–436.

References

1. [Malignant Neoplasms in Russia in 2022 (Morbidity and Mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia; 2023. (In Russ.)].

2. *Bray F., Laversanne M., Sung H., et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2024; 74(3): 229-263.

3. International Agency for Research on Cancer (IARC), Stomach Cancer, Accessed June 05, 2024.

4. *Arnold M., Park J.Y., Camargo M.C., et al.* Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. Gut. 2020; 69(5): 823-829. Doi: 10.1136/gutjnl-2019-320234.

5. *Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., et al.* The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020 –40: a populationbased modelling study. E Clinical Medicine. 2022; 47: 101404.

6. *Gu J., He F., Clifford G.M., et al.* A systematic review and meta-analysis on the relative and attributable risk of Helicobacter pylori infection and cardia and non-cardia gastric cancer. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2023; 23(12): 1251-1261.

7. *Han Z., Liu J., Zhang W., et al.* Cardia and non-cardia gastric cancer risk associated with Helicobacter pylori in East Asia and the West: A systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. Helicobacter. 2023; 28(2): e12950.

8. *Wong M.C.S., Huang J., Chan P.S.F., et al.* Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. JAMA Network Open. 2021; 4: e2118457.

9. *Peter Malfertheiner, Francis Megraud, Theodore Rokkas, Javier P Gisbert, Jyh-Ming Liou, Christian Schulz, Antonio Gasbarrini, Richard H Hunt, Marcis Leja, Colm O'Morain, Massimo Rugge, Sebastian Suerbaum, Herbert Tilg, Kentaro Sugano, Emad M El-Omar*; European Helicobacter and Microbiota Study group Collaborators, Affiliations Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022 Aug 8: gutjnl-2022-327745. Doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745PMID:35944925.

10. *Sabbagh, Parisa; Javanian, Mostafa; Koppolu, Veerendra; Vasigala, VeneelaKrishna Rekha; Ebrahimpour, Soheil.* Helicobacter pylori infection in children: an overview of diagnostic methods. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019. Doi: 10.1007/s10096-019-03502-5.

11. *Paulo Assumpcao.* The Landscape of Helicobacter pylori-related Gastric Carcinogenesis. Journal of gastrointestinal and liver diseases. 2024. Dec; 33(4): 524-534. Doi: 10.15403/jgld-5959.

12. *Cecilia Söderberg Naucler, Jürgen Geisler, Katja Vetvik.* The emerging role of human cytomegalovirus infection in human carcinogenesis: a review of current evidence and potential therapeutic implications. Oncotarget. 2019 Jul 2; 10(42): 4333–4347. Doi: 10.18632/oncotarget.27016.

13. Charles Cobbs Reply to: Towards an unbiased, collaborative effort to reach evidence about the presence of human cytomegalovirus in glioblastoma (and other tumors). Neuro Oncol. – 2015. – Jun 19; 17(7): 1040. Doi: 10.1093/neuonc/nov077.

14. *Harald Krenzlin, Mykola Zdioruk, Michal O Nowicki, Tomer Finkelberg, Naureen Keric, Niels Lemmermann, Magdalena Skubal, E Antonio Chiocca, Charles H Cook, Sean E Lawler.* Cytomegalovirus infection of glioblastoma cells leads to NF-κB dependent upregulation of the c-MET oncogenic tyrosine kinase. Cancer Lett . – 2021. – Aug 10: 513: 26-35. Doi: 10.1016/j.canlet.2021.05.005.

15. *Jindrich Cinatl Jr 1, Jens-Uwe Vogel, Rouslan Kotchetkov, Hans Wilhelm Doerr.* Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression. FEMS Microbiol Rev. 2004. Feb; 28(1): 59-77. Doi: 10.1016/j.femsre.2003.07.005.

16. *Jin J., Hu Ch., Wang P., Chen J., Wu T., Chen W., Ye L., Zhu G., Zhang L., Xue X., Shen X.* Latent infection of human cytomegalovirus is associated with the development of gastric cancer. Oncol Lett. 2014. May 16; 8(2): 898-904. Doi: 10.3892/ol.2014.2148.

17. The Cancer Genome Atlas (TCGA). (2014) Molecular classification of GC. Nature. 2014. Sep 11; 513(7517): 202-9. Doi: 10.1038/nature13480.

18. *Lawrence S. Young, Lee Fah Yap, Paul G. Murray*. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. Nat Rev Cancer. 2016. Dec; 16(12): 789-802. Doi: 10.1038/nrc.2016.92.

19. *Gyeong Hoon Kang, Sun Lee, Woo Ho Kim, Hye Won Lee, Jin Cheon Kim, Mun-Gan Rhyu, Jae Y Ro* Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. Am J Pathol. 2002. Mar; 160(3): 787-94. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)64901-2.

20. *Áurea Lima, Hugo Sousa, Rui Medeiros, Amanda Nobre, Manuela Machado*. PD-L1 expression in EBV associated gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Discov Oncol. 2022. Mar 22; 13: 19. Doi: 10.1007/s12672-022-00479-0.

21. *Li-ping Gong, Jian-ning Chen, Lin Xiao MD, Qiong He, Zhi-ying Feng, Zhi-gang Zhang, Jian-pei Liu MD, Hong-bo Wei, Chun-kui Shao*. The implication of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus–associated gastric carcinoma. Human Pathology. March 2019; 85: 82-91.

22. *Xiao-Li Wei, Qian-Wen Liu b, Fu-Rong Liu, Sha-Sha Yuan, Xiao-Fen Li, Jia-Ning Li, An-Li Yang, Yi-Hong Ling.* The clinicopathological significance and predictive value for immunotherapy of programmed death ligand-1

expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. Oncoimmunology. 2021. Jun 17; 10(1): 1938381. Doi: 10.1080/2162402X.2021.1938381.

23. *Park J., Lee S.I., Shin S., et al.* Genetic profiling of somatic alterations by Oncomine Focus Assay in Korean patients with advanced gastric cancer. Oncology Letters. 2020; 20(5): 129. Doi: 10.3892/ol.2020.11990.

24. *Kaixuan X., Xiaobin Z., Jiaxuan T., et al.* Functional Study of SAMD9L in Familial Gastric Cancer. Turkish Journal of Gastroenterology. 2023; 34(5): 472-482. Doi: 10.5152/tjg.2023.22267.

25. *Kim J., Lee J., Choi I.J., et al.* TNF genetic polymorphism (rs1799964) may modify the effect of the dietary inflammatory index on gastric cancer in a case–control study. Sci Rep 10, 14590 (2020). Doi: 10.1038/s41598-020-71433-9.

26. *Clinton S.K., Giovannucci E.L., Hursting S.D.* The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. The Journal of Nutrition. 2020; 150: 663-671. Doi: 10.1093/jn/nxz268.

27. *Acuna N., Park S.Y., Le Marchand L., et al.* Diet quality and risk of gastric adenocarcinoma: The Multiethnic Cohort. The American Journal of Clinical Nutrition. 2023; 117(1): 46-54. Doi: 10.1016/j.ajcnut.2022.11.009.

28. *Morais S., Costa A., Albuquerque G., et al.* Salt intake and gastric cancer: a pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. Cancer Causes and Control: CCC. 2022; 33(5): 779-791. Doi: 10.1007/s10552-022-01565-y.

29. *Hui Y., Tu C., Liu D., Zhang H. and Gong X.* Risk factors for gastric cancer: A comprehensive analysis of observational studies. Frontiers in Public Health. 2023; 11: 1172663. Doi: 10.3389/fpubh.2023.1172663.

30. *Maddineni G., Xie J.J., Brahmbhatt B., Mutha P.* Diet and carcinogenesis of gastric cancer. Current Opinion in Gastroenterology. 2022; 38(6): 588-591. Doi: 10.1097/MOG.0000000000000875.

31. *Wong M.C.S., Huang J., Chan P.S.F., et al.* Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018. JAMA Network Open. 2021; 4: e2118457. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18457.

32. *Sun D.Q., Yang F, .Li H., Cao M.M., Yan X.X., He S.Y., Zhang S.L., Xia C.F., Chen W.Q.* [Regional disparities in trends of global gastric cancer incidence and mortality from 1990 to 2019]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2022 Sep 23; 44(9): 950-954. Chinese. Doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20220120-00049. PMID: 36164696.

33. *Takahashi Y., Yamamichi N., Kubota D., et al.* Risk factors for gastric cancer in Japan in the 2010s: a large, long-term observational study. Gastric Cancer. 2022; 25(3): 481-489. Doi: 10.1007/s10120-021-01273-7.

34 *Rota M., Possenti I., Valsassina V., et al.* Dose-response association between cigarette smoking and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2024; 27(2): 197-209. Doi: 10.1007/s10120-023-01459-1.

35. *Tamura T., Wakai K., Lin Y., et al.* Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol intake and stomach cancer risk in Japan: A pooled analysis of six cohort studies. Cancer Science. 2022; 113(1): 261-276. Doi: 10.1111/cas.15172.

36. *Christodoulidis G., Konstantinos-Eleftherios K., Marina-Nektaria K.* Double role of depression in gastric cancer: As a causative factor and as consequence. World J Gastroenterology 2024 Mar 14; 30(10): 1266-1269. Doi: 10.3748/wjg.v30.i10.1266. PMID: 38596492; PMCID: PMC11000075.

37. *Piscione M., Mazzone M., Di Marcantonio M.C., et al.* Eradication of Helicobacter pylori and Gastric Cancer: A Controversial Relationship. Frontiers in Microbiology. 2021; 12: 630852. Doi: 10.3389/fmicb.2021.630852.

38. *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 21, 579–587 (2018). Doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.

39. *Almazar A.E., Penfield J.D., Saito Y.A., Talley N.J.* Survival Times of Patients With Menetrier's Disease and Risk of Gastric Cancer. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2021 Apr; 19(4): 707-712. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.017. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184187.

40. *Waldum H., Fossmark R.* Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Jun 18; 22(12): 6548. Doi: 10.3390/ijms22126548. PMID: 34207192; PMCID: PMC8234857.

41. *Che B., Yuan S., Zhang H., et al.* Causal inference between pernicious anemia and cancers: a bidirectional two-sample mendelian randomization analysis. BMC Cancer 24, 586 (2024). Doi: 10.1186/s12885-024-12354-y.

42. *Shukla A., Kalayarasan R., Gnanasekaran S., Pottakkat B.* Appraisal of gastric stump carcinoma and current state of affairs. World J Clin Cases. 2023 May 6; 11(13): 2864-2873. Doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2864. PMID: 37215417; PMCID: PMC10198071

43. *Ying Yang, Ming-Hua Liu, Yan Li.* Association Between Cholecystectomy and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Oncol., 31 January 2022 Sec. Gastrointestinal Cancers. Volume 12 – 2022. Doi: 10.3389/fonc.2022.667736 (вместо Lee).

44. *Shizhen Zhou, Chenxi Li , Lixiang Liu, Yuan Qinggang, Ji Miao, Hao Wang, Chao Ding, Wenxian Guan.* Gastric microbiota: an emerging player in gastric cancer. Front. Microbiol., 27 April 2023 Sec. Infectious Agents and Disease Volume 14 – 2023. Doi: 10.3389/fmicb.2023.1130001.

45. [*Podubnaya I.V., Kaprin A.D., Lyadov V.K.* TNM Classification of Tumours. 8th ed. Manual and Atlas. Vol. I: Thoracoabdominal Tumours. Moscow; Prakticheskaya Meditsina, 2018. – 424 p. (In Russ)].

46. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11; 513(7517): 202-9. Doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.

47. *Anthony O'Connor; Sarah Gill; Elaine Neary; Sarah White; Alexander C. Ford Anthony O'Connor; Sarah Gill; Elaine Neary; Sarah White; Alexander C.* Ford Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2025-01 | Journal article. Doi: 10.1111/apt.18384.

48. *Leja M., Park J.Y., Murillo R., Liepniece-Karele I., Isajevs S., Kikuste I., Rudzite D., Krike P., Parshutin S., Polaka I., Kirsners A., Santare D., Folkmanis V., Daugule I., Plummer M., Herrero R.* Multicentric randomised study of Helicobacter pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. BMJ Open. 2017 Aug 11; 7(8): e016999. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-016999. PMID: 28801429; PMCID: PMC5724070.

49. *Murano T., Chung K.Y., Tang Y.C., Kano Y., Takeuchi K., Sakamoto N., Kuwata T., Gao Y., Cheong J.K., Cheng H., Zhou L., Yano T.* Novel and Effective Blood-Based miRNA Diagnostic Panel for Gastric Cancer: A Pilot Study in a Japanese Population. Cancer Med. 2025 Apr; 14(8): e70790. Doi: 10.1002/cam4.70790. PMID: 40249300; PMCID: PMC12007419.

50. *Li N., Yang J., Li X., Shi Y., Wang K.* Accuracy of artificial intelligence-assisted endoscopy in the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024 May 14;1 9(5): e0303421. Doi: 10.1371/journal.pone.0303421. PMID: 38743709; PMCID: PMC11093381.

51. [*KHatkov I.E., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., et al.* Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Zlokachestvennyye opukholi. 2023: 13(2): 4 (InRuss.)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-4.

52. *Saumoy M., Schneider Y., Shen N., et al.* Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. Gastroenterology. 2018; 155(3): 648-660. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.026.

53. *Cheung K.S., Leung W.K.* Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori. World J Gastrointest Oncol. 2018 May 15; 10(5): 115-123. Doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115. PMID: 29770171; PMCID: PMC5952268.

54. *Bai X., Li X., Ding S., Dai D.* Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023 Sep 1; 15(17): 3826. Doi: 10.3390/nu15173826. PMID: 37686858; PMCID: PMC10489619.

55. *Choi I.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.I., Kook M.C., Park B., Joo J.* Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. N Engl J Med. 2020 Jan 30; 382(5): 427-436. Doi: 10.1056/NEJMoa1909666. PMID: 31995688.