

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
С.-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Е.Н. Имянитов

Рак желудка (РЖ) занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям лёгкого: на долю РЖ приходится примерно 10% летальных исходов, ассоциированных с опухолевой патологией.

Тем не менее, РЖ представляет собой пример безусловного прогресса медицинской онкологии.

*Эпидемиологические исследования выявили основные факторы риска РЖ, в частности инфекцию *Helicobacter pylori*, и помогли сформулировать ряд рекомендаций, направленных на профилактику этого заболевания. Разработка инструментальных методов ранней диагностики привела к улучшению выявляемости этой патологии на ранних, хирургически излечимых стадиях. Сведения о молекулярном патогенезе РЖ позволяют вести направленный поиск новых подходов к лекарственному лечению РЖ.*

Введение

Первые упоминания о раке желудка (РЖ) обнаруживаются в египетских папирусах, датированных XVI веком до нашей эры [24]. В настоящее время РЖ занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям лёгкого: на долю РЖ приходится примерно 10% летальных исходов, ассоциированных с опухолевой патологией [30]. В классификации РЖ представляется существенным выделение проксимальной (кардиальной) и дистальной форм заболевания. Эти разновидности РЖ заметно различаются между собой по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, причём кардиальная форма рака желудка проявляет существенное сходство с опухолями пищевода. Помимо этого, является общепринятым подразделение РЖ на интестинальный и диффузный гистологические типы. Интестинальные опухоли характеризуются сохранностью железистых структур эпителия и проявляют признаки дифференцировки; напротив, диффузные РЖ представлены относительно однородными, недифференцированными клеточными массами. Хотя гистологическая классификация РЖ в определённой степени условна, особенно с учётом частой встречаемости смешанных форм РЖ, она безусловно отражает многообразие молекулярного патогенеза данного заболевания [5, 8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Заболеваемость и смертность

С момента начала систематической регистрации опухолевых заболеваний рак желудка занимал лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Тенденция к изменению ситуации стала наблюдаться лишь во второй половине XX века, причём решающую роль в данном вопросе сыграли перемены в стиле жизни. С одной стороны, развитие сельского хозяйства, транспорта, технологии хранения продуктов (в частности, появление холодильников), привело к снижению потребления солений. С другой стороны, рак желудка попросту оказался вытесненным «болезнями цивилизации»: в частности, возникшая в начале XX века пандемия курения привела к катастрофическому росту заболеваемости раком лёгкого, а контроль рождаемости – к беспрецедентному увеличению числа случаев рака молочной железы.

К настоящему времени РЖ занимает лишь четвёртое место среди онкологических патологий по встречаемости, уступая опухолям лёгкого, молочной железы и толстой кишки [31]. Ежегодно РЖ поражает около 1 миллиона человек. Мужчины болеют чаще женщин: стандартизованные показатели мировой заболеваемости РЖ в зависимости от пола составляют примерно 22 случая и 10 случаев на 100 000 человек в год, соответственно; впрочем, подобная разница отмечается лишь для интестинальной формы РЖ [8]. Встречаемость дистального РЖ имеет тенденцию к снижению, в то время как частота кардиального РЖ остаётся неизменной или даже несколько увеличивается [24]. Заболеваемость раком желудка, особенно его интестинальной разновидностью, характеризуется примерно 10-кратными географическими колебаниями. РЖ является исключительно частой патологией в странах Восточной Азии (Японии и Корее), Южной Америке и Восточной Европе. Напротив, население Южной Азии, Северной Америки, Северной и Восточной Африки, Австралии, Новой Зеландии страдает от РЖ в значительно меньшей степени [5, 8].



Рис. 1. Монгольская песчанка – модель для изучения *Helicobacter*-ассоциированного гастроканцерогенеза.

Рак желудка характеризуется плохим прогнозом: 5-летняя выживаемость при данном заболевании обычно не превышает 20%. Существенно, что своевременность выявления заболевания играет критическую роль в формировании прогноза. В частности, в Европе и других индустриально развитых странах, для которых характерен неплохой стандарт ранней диагностики, от РЖ удаётся излечить каждого четвёртого заболевшего. В Японии, где начиная с 1960-х гг. практикуется эндоскопический скрининг РЖ, этот показатель приближается к 50%, что по праву можно считать уникальным достижением системы здравоохранения [4, 24].

Факторы риска

Рак желудка представляет из себя пример новообразования, вызываемого особенностями стиля жизни и поддающегося профилактике. К наиболее известным факторам риска РЖ следует отнести инфекцию *Helicobacter pylori*, высокое потребление соли, низкое потребление свежих овощей и фруктов, а также курение.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori является грамотрицательной бациллой, продуцирующей уреазу; частая персистенция

Helicobacter pylori в слизистой желудка была продемонстрирована относительно недавно, в 1984 г. [27]. Спустя 10 лет, в 1994 г., Международное Агентство по Изучению Рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer, IARC) включило *Helicobacter pylori* в официальный список канцерогенов [17]. Причастность данного микроорганизма в возникновению рака желудка доказана в многочисленных, хорошо воспроизводимых эпидемиологических исследованиях. Считается, что примерно 60-90% РЖ развиваются на фоне инфицирования *Helicobacter pylori* [25]. Помимо этого, разработаны модельные системы, предусматривающие использование подопытных животных (монгольских песчанок (рис. 1) или мышей) и позволяющие изучать механизмы *Helicobacter*-ассоциированного гастроканцерогенеза *in vivo* [10, 32].

Заражение *Helicobacter pylori* как правило происходит в детском возрасте. Наиболее типичным передатчиком инфекции является мать ребёнка [38]. С самого начала следует оговориться, что носительство *Helicobacter pylori* встречается достаточно часто и ни в коем случае не является фатальным состоянием. Напротив, степень увеличения вероятности развития РЖ при поражении слизистой желудка этим микроорганизмом находится в достаточно умеренном диапазоне (2 – 2,5 раза), что несопоставимо меньше значимости других известных канцерогенов (например, курение увеличивает вероятность заболеть РЛ как минимум на порядок) [32].

Примерно 50% населения планеты (30% в Западной Европе и Северной Америке и 60-90% в Азии) в той или иной форме являлись или являются носителями *Helicobacter pylori* [33]. Этот показатель имеет тенденцию к постоянному снижению, вследствие улучшения гигиенических стандартов и систематического применения антибиотиков. Большинство носителей инфекции не страдают от каких-либо значимых признаков заболевания, т.е. являются практически бессимптомными. У определённой доли пациентов отмечается увеличение кислотности желудка, антральный гастрит и язвенное поражение двенадцатиперстной кишки. Ни бессимптомное носительство, ни гиперацидный гастрит не ассоциирова-

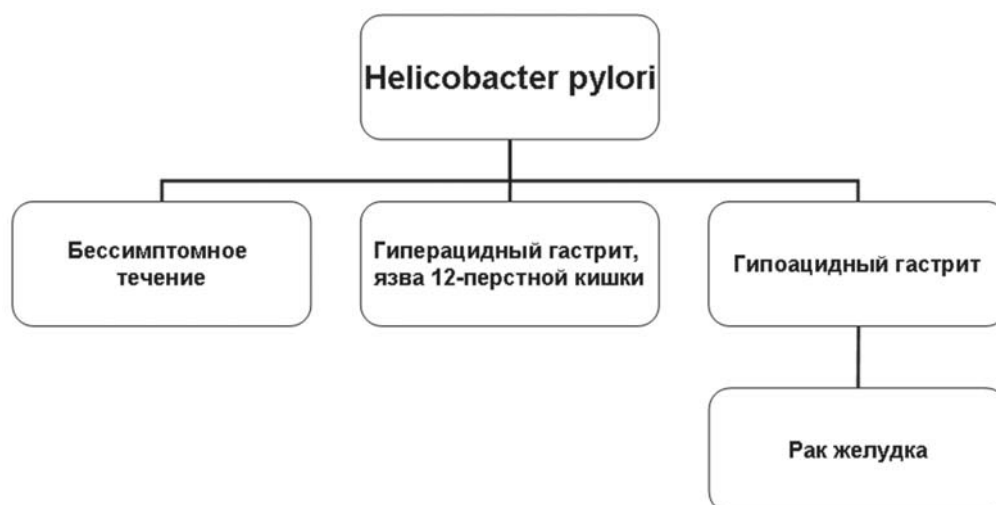


Рис. 2. Возможные исходы инфицирования *Helicobacter pylori*.

ны с увеличением риска РЖ. Заметное канцерогенное воздействие *Helicobacter pylori* наблюдается лишь в том случае, если инфекционное поражение приводит к анацидному атрофическому гастриту, поражающему тело органа (рис. 2). Гипоацидоз желудка может иметь как ятрогенный характер, так и вызываться самим микроорганизмом. *Helicobacter pylori* значительно лучше сохраняется и размножается именно в условиях низкой кислотности, причём индуцируемые этой бактерией цитокины – интерлейкин 1-бэта, фактор некроза опухолей альфа – обладают способностью вызывать воспалительные реакции и супрессировать продукцию соляной кислоты. Развитие атрофии, возникающее вследствие воспаления, способствует дальнейшему прогрессированию гипоацидоза за счёт функциональной инактивации специализированных структур слизистой оболочки желудка. Таким образом, возникновение *Helicobacter*-индуцированного анацидного гастрита представляется типичным примером патофизиологического «порочного круга» [1, 7, 23, 24].

Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована только с дистальной, но не с проксимальной формой РЖ. Риск заболевания в значительной мере модифицируется как особенностями штамма микроорганизма, так и факторами хозяина. В частности, наиболее опасными являются разновидности *Helicobacter pylori*, имеющие в составе своего генома цитотоксин-ассоциированный ген А (cytotoxin-associated gene A, CagA). Удивительно, что продукт этого гена способен проникать в клетки эпителия желудка и встраиваться в регуляторные сигнальные каскады, воздействуя на процессы пролиферации, морфогенеза, апоптоза. В частности, после проникновения в клетку белок CagA подвергается фосфорилированию по тирозину и получает способность активировать клеточную протеин-тирозинфосфатазу SHP2. В результате подобного взаимодействия запускаются MAP-киназные каскады, ассоциированные с передачей пролиферативных сигналов, а также провоцируется продукция некоторых воспалительных цитокинов [7, 32].

Как упоминалось выше, существенным компонентом канцерогенного действия инфекции *Helicobacter pylori* является провокация неспецифического хронического воспаления. Помимо снижения кислотности, воспаление создаёт условия, провоцирующие возникновение рака за счёт активации клеточного деления и выделения опухоль-стимулирующих гуморальных факторов [26]. Интенсивность воспалительной реакции может модулироваться индивидуальными особенностями генетического кода пациента – генными полиморфизмами. В частности, в литературе часто цитируются ассоциации между определёнными генотипами интерлейкинов, фактора некроза опухолей, цитокинов и риском возникновения РЖ [7, 16]. Необходимо отметить, что данная область молекулярной эпидемиологии изобилует «ложно-положительными» наблюдениями. Например, в контексте генетических детерминант предрасположенности к РЖ достаточно часто упоминается полиморфизм гена

TNF-alpha, однако систематический анализ публикаций по данному вопросу заставляет усомниться в правомочности подобных выводов [14].

Помимо воспалительного действия, инфицирование *Helicobacter pylori* сопровождается активацией множества ростовых факторов. В частности, присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой ассоциировано с продукцией эпидермального фактора роста (EGF, epidermal growth factor), гепарин-связывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor), фактора роста эндотелия (VEGF-A, vascular endothelial factor A) и т.д. [25]. Продукция этих полипептидов ускоряет клеточную пролиферацию и способствует ангиогенезу.

Излечение от носительства *Helicobacter pylori* снижает риск РЖ. Следует учитывать, что канцерогенный эффект данного микроорганизма отсрочен во времени. Поэтому, если антибактериальная терапия выполняется относительно поздно, на этапе существования предраковых изменений слизистой желудка, превентивный эффект подобного лечения может быть выражен в неполной степени или отсутствовать вовсе [20, 25, 36]. Помимо этого, многие специалисты высказывают опасения в отношении отдалённых последствий разрушения веками сложившегося биоценоза, включающего *Homo sapiens* и *Helicobacter pylori* [24].

Другие факторы риска

Высокое потребление соли является установленным фактором риска РЖ. Примечательно, что приём соли, в отличие от многих других ингредиентов пищи, поддаётся объективной оценке, например посредством соответствующего анализа суточной мочи [37]. Предполагается, что соль индуцирует экспрессию генов воспалительного ответа в слизистой желудка. Помимо соли, гастроканцерогенное действие приписывается некоторым другим пищевым консервантам. Считается, что употребление солений стало заметно снижаться во второй половине XX века, вследствие повсеместного внедрения бытовых холодильников [8].

Присутствие в рационе свежих фруктов и овощей уменьшает риск рака желудка. Подобное явление объясняется присутствием в свежих продуктах растительного происхождения антиоксидантов, например витамина С (аскорбиновой кислоты). Предполагается, что протективным действием по отношению к раку желудка обладает зелёный чай [5, 37].

Употребление мясной пищи, особенно жареного мяса, может в определённой мере способствовать развитию РЖ. По крайней мере отчасти этот эффект принято объяснять воздействием канцерогенных N-нитрозо-соединений [37]. Риск рака желудка также увеличен у людей, злоупотребляющих курением [13, 21]. Имеются сведения об ассоциации РЖ с ожирением, с определёнными группами крови, с употреблением алкоголя и т.д. [7]. Традиционный («чёрный») чай и кофе не обладают модулирующим действием на риск РЖ [37].

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Рак желудка развивается вследствие совокупности активации онкогенов и инактивации супрессорных генов. Многие генетические нарушения (амплификация и/или гиперэкспрессия генов EGFR (HER1) и HER2 (ERBB2), мутации в гене p53) являются относительно неспецифическими для РЖ, т.е. обнаруживаются во многих других опухолях у человека. В то же время, ряд онкогенов, например гены K-sam (FGFR2) и CDH1, упоминаются преимущественно в контексте гастроканцерогенеза. Спектр молекулярных аномалий несколько различается между интестинальными и диффузными опухолями, хотя для большинства известных мутаций подобная разница представляется несколько условной.

Нарушения онкогенов

Ген EGFR (HER1) кодирует рецептор эпидермального фактора роста, являющийся мембранной тирозинкиназой и участвующий в регуляции множества клеточных процессов. Гиперэкспрессия данного гена наблюдается практически во всех опухолях эпителиального происхождения. Карциномы желудка экспрессируют EGFR почти в половине случаев [12]. Причастность EGFR к патогенезу РЖ указывает на возможность использования ингибиторов данного рецептора для терапии злокачественных новообразований желудка.

Близкий гомолог EGFR, онкоген HER2 (ERBB2), был первоначально идентифицирован в опухолях молочной железы. Амплификация и гиперэкспрессия данного гена является относительно специфическим событием для карцином молочной железы и практически не встречается в опухолях других локализаций. Рак желудка представляется одним из немногих исключений: активация HER2 отмечается примерно в 10-15% злокачественных новообразований этого органа и коррелирует с агрессивным течением заболевания [18, 28]. Подобное наблюдение явилось основанием для клинических испытаний специфических гуманизированных HER2-специфичных антител – препарата Герцептин; предполагается, что Герцептин может улучшить результаты лечения больных HER2-позитивной формой рака желудка.

Практически все опухоли отличаются активацией системы ангиогенеза. Одним из ключевых регуляторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия (VEGF), который уже упоминался выше. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF ассоциирована с плохим прогнозом заболевания [22]. В настоящее время несколько ингибиторов ангиогенеза проходят оценку клинической эффективности по отношению к РЖ; весьма вероятно, что антиангиогенная терапия вскоре войдёт в стандарты лечения этого заболевания.

В литературе, посвящённой молекулярным аспектам рака желудка, достаточно часто упоминается онкоген K-sam. Этот ген кодирует рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2, fibroblast growth factor), расположенный на поверхности клетки и обладающий тирозинкиназной

активностью. Этот рецептор представлен в избыточных количествах примерно в одной трети случаев диффузного РЖ. Терапевтические ингибиторы K-sam в настоящее время успешно проходят предклинические испытания [18]. Ген FGFR2 недавно привлек огромное внимание исследователей в связи с достаточно неожиданным открытием: оказалось, что полиморфизм этого гена участвует в формировании предрасположенности к раку молочной железы, причём обнаруженная ассоциация характеризуется уникальной межлабораторной воспроизводимостью [9].

В ряде интестинальных опухолей желудка наблюдаются точковые активирующие мутации в гене KRAS. Этот ген является передатчиком сигнала с поверхностных протеинкиназных рецепторов (EGFR, HER2) к ядру. В случае активации KRAS клетка приобретает независимость от стимуляции мембранных рецепторов. Мутации в гене KRAS коррелируют с резистентностью опухолей толстой кишки и лёгкого к терапии ингибиторами EGFR, однако для рака желудка подобные исследования пока не проводились. Потенциальный интерес представляют данные, свидетельствующие о причастности к гастроканцерогенезу активации гена MET, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов. В интестинальных опухолях желудка часто наблюдается повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (COX2); ингибитор этого фермента – препарат целекоксиб – широко используется для лечения хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [18, 29].

Нарушения супрессорных генов

Одним из наиболее известных генов-супрессоров является ген p53. Он выполняет множество различных функций. В частности, продукт гена p53 участвует в распознавании химических повреждений ДНК. В случае нарушения структуры ДНК ген p53 передаёт соответствующую информацию защитным системам клетки, отвечающим за репарацию (восстановление) ДНК. При невозможности репарации ДНК клетка совершает суицид, направленный на предотвращение персистенции мутированных (потенциально злокачественных) клонов. Инактивация гена p53 или его мишеней предстает одним из обязательных условий опухолевой прогрессии. В карциномах желудка ген p53 подвергается инактивации посредством микромутаций, а также вследствие делеции соответствующего локуса хромосомы 17 [29, 34].

Нарушение функционирования супрессорных генов в опухолях желудка зачастую происходит в связи с метилированием их промоторных областей. Одно из оснований ДНК – цитозин – может существовать как в метилированной, так и в неметилированной формах. Метилирование цитозинов, расположенных в регуляторных областях соответствующих генов, ассоциировано с подавлением их транскрипции. Механизм метилирования может быть сопряжён с инактивацией генов mismatch-репарации ДНК, например hMLH1, приводящей к фенотипу микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). Примечательно, что MSI-позитивные опухоли характеризуются



Рис. 3. Наполеон Бонапарт (1769–1821) – жертва семейного рака желудка.

ся относительно неплохим прогнозом. Метилирование также может подавлять экспрессию гена рецептора ретиновой кислоты (RAR-beta), регуляторов клеточного цикла, генов семейства RUNX и т.д. [29, 34, 35]. Не исключено, что существенную роль в индукции аномального метилирования цитозинов играет инфекция *Helicobacter pylori* [3].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

Случаи наследования предрасположенности к раку желудка достаточно часто цитируются в медицинской литературе. Наиболее известной жертвой семейного РЖ является французский император Наполеон Бонапарт (рис. 3), скончавшийся именно от этого заболевания, и вспоминая об аналогичной причине смерти своих ближайших родственников - отца, деда и трёх сестёр [2, 19].

Один из генов, ассоциированный с наследственным РЖ, уже идентифицирован. Им является ген CDH1, расположенный на хромосоме 16 и кодирующий E-кадгерин [15]. E-кадгерин представляет собой молекулу адгезии, участвующую в формировании межклеточных контактов. Помимо этого, E-кадгерин играет роль в процессах передачи сигналов от мембраны к ядру. Инактивация гена CDH1 может наблюдаться не только в наследственных, но и в спорадических РЖ, и ассоциирована преимущественно с диффузной разновидностью опухолей [2].

Наследование генетической предрасположенности к РЖ происходит по аутосомно-доминантному типу. Носителями такой мутации могут быть только гетерозиготы (повидимому, гомозиготные случаи мутации CDH1 являются нежизнеспособными). Таким образом, лишь половина детей поражённых индивидуумов наследуют мутированный ген, в то время как остальные 50% получают интактный аллель CDH1 и остаются совершенно здоровыми. Пенетрантность (вероятность фенотипического проявления) мутаций CDH1 достаточно высока – она достигает 75-95% [2]. Здоровым лицам с генетическими нарушениями CDH1 рекомендуется регулярно проходить эндоскопическое обследование желудка на предмет ранней диагностики РЖ, а в исключительных случаях – рассматривать вопрос о профилактической гастрэктомии [11]. Следует оговориться, что дефекты гена CDH1 объясняют не более одной трети случаев наследственного рака желудка [6].

Таблица 1

Эпидемиология и биология рака желудка: основные факты

Классификация
- По локализации: проксимальный и дистальный
- По гистологическому типу: интестинальный и диффузный
Эпидемиология
- 1 млн случаев в год
- Второе место в структуре онкологической летальности
- Заметное снижение смертности в Японии вследствие внедрения эндоскопического скрининга
Факторы риска
- Хроническая инфекция <i>Helicobacter pylori</i>
- Гипоацидный гастрит
- Высокое потребление соли
- Низкое потребление свежих овощей и фруктов
Молекулярные события
- Активация онкогенов EGFR (HER1), HER2 (ERBB2), K-sam (FGFR2), VEGF, KRAS, MET, COX2 и др.
- Инактивация супрессорных генов p53, CDH1, hMLH1, RAR-beta и др.
Наследственный рак желудка
- Зародышевая мутация в гене CDH1 в 30% случаях наследственного рака
- 50%-я вероятность передачи мутации потомству
- Эндоскопический скрининг
- Профилактические операции применяются редко

Заключение

Рак желудка представляет собой пример безусловного прогресса медицинской онкологии. Эпидемиологические исследования выявили основные факторы риска РЖ и позволили сформулировать ряд рекомендаций, направленных на снижение его заболеваемости. Разработка инструментальных методов ранней диагностики улучшила выявляемость этой патологии на ранних, хирургически излечимых стадиях. В настоя-

щее время проводятся активные предклинические и клинические испытания лекарственных препаратов, предназначенных для терапии РЖ. Основные факты по эпидемиологии и биологии рака желудка обобщены в табл. 1.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Москвы (проект 15/08-Ген-М).

Литература

1. Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.181-186.
2. Barber M, Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer - aetiology and pathogenesis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2006. – P.721-734.
3. Bernstein C, Bernstein H, Payne C.M., Dvorak K, Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers // Cancer Lett. – 2008. – Vol.260. – P.1-10.
4. Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies // Ann Oncol. – 2003. – Vol.14, suppl. 5. – P.9-13.
5. Brenner H, Rothbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // Methods Mol. Biol. – 2009. – Vol.472. – P.467-77.
6. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61. – P.25-30.
7. Correa P, Schneider B.G. Etiology of gastric cancer: what is new? // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2005. – Vol.14. – P.1865-1868.
8. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.354-362.
9. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. – 2007. – Vol.447. – P.1087-1093.
10. Eslick G.D. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.2991-2999.
11. Fitzgerald R.C., Caldas C. Familial gastric cancer - clinical management // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol.20. – P.735-743.
12. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura A.L., Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery // World J. Surg. – 2007. – Vol.31. – P.1458-1468.
13. González C.A., Pera G, Agudo A, Palli D. et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol.107. – P.629-634.
14. Goroubi F, Islami F, Babrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis // Brit. J. Cancer. – 2008. – Vol.98. – P.1443-1451.
15. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // Nature. – 1998. – Vol.392. – P.402-405.
16. Hamajima N, Naito M, Kondo T, Goto Y. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer // Cancer Sci. – 2006. – Vol.97. – P.1129-1138.
17. Infection with Helicobacter pylori // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – 1994. – Vol.61. – P.177-240.
18. Johnson S.M., Evers B.M. Translational research in gastric malignancy // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2008. – Vol.17. – P.323-340.
19. Keynes M. The death of Napoleon // J. R. Soc. Med. – 2004. – Vol.97. – P.507-508.
20. Kuipers E.J., Sipponen P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer // Helicobacter. – 2006. – Vol.11, Suppl. 1. – P.52-57.
21. Ladeiras-Lopes R, Pereira A.K., Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies // Cancer Causes Control. – 2008. – Vol.19. – P.689-701.
22. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura A.L., Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol.15. – P.69-79.
23. Lochhead P., El-Omar E.M. Helicobacter pylori infection and gastric cancer // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2007. – Vol.21. – P.281-297.
24. Lochhead P., El-Omar E.M. Gastric cancer // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol.85. – P.87-100.

25. *Malfertbeiner P., Fry L.C., Mönkemüller K.* Can gastric cancer be prevented by Helicobacter pylori eradication? // *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.20. – P.709-719.
26. *Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F.* Cancer-related inflammation // *Nature.* – 2008. – Vol.454. – P.436-444.
27. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* – 1984. – Vol.1. – P.1311-1315.
28. *Park D.I., Yun J.W., Park J.H., Oh S.J., Kim H.J., Cho Y.K., Sohn C.I., Jeon W.K., Kim B.I., Yoo C.H., Son B.H., Cho E.Y., Chae S.W., Kim E.J., Sohn J.H., Ryu S.H., Sepulveda A.R.* HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer // *Dig Dis Sci.* – 2006. – Vol.51. – P.1371-1379.
29. *Panani A.D.* Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol.266. – P.99-115.
30. *Parkin D.M.* International variation // *Oncogene.* – 2004. – Vol.23. – P.6329-6340.
31. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
32. *Peter S., Beglinger C.* Helicobacter pylori and gastric cancer: the causal relationship // *Digestion.* – 2007. – Vol.75. – P.25-35.
33. *Prinz C., Schwendy S., Voland P.* H pylori and gastric cancer: shifting the global burden // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.5458-5464.
34. *Smith M.G., Hold G.L., Tabara E., El-Omar E.M.* Cellular and molecular aspects of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.2979-2990.
35. *Tamura G.* Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.192-198.
36. *Trautmann K., Stolte M., Mielke S.* Eradication of H pylori for the prevention of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12. – P.5101-5107.
37. *Tsugane S., Sasazuki S.* Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer.* – 2007. – Vol.10. – P.75-83.
38. *Weyermann M., Adler G., Brenner H., Rothenbacher D.* The mother as source of Helicobacter pylori infection // *Epidemiology.* – 2006. – Vol.17. – P.332-334.