

Для цитирования: Пугаев Д.М., Любченко Л.Н., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Рак желудка у больных молодого возраста. Литературный обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 153–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171

For citation: Pugaev D.M., Lyubchenko L.N., Ryabov A.B., Kaprin A.D. Early-onset gastric cancer (review). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 153–171. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171

РАК ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Д.М. Пугаев¹, Л.Н. Любченко^{2,3}, А.Б. Рябов^{2,4}, А.Д. Каприн^{2,4,5}

¹ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ
Россия, 108814, г. Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

³НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 105425, г. Москва, 3я Парковая ул., 51, стр. 1

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Актуальность. Проблема заболеваемости раком желудка (РЖ) среди пациентов молодого возраста представляет собой значимую медико-социальную проблему. Частота РЖ у молодых пациентов составляет до 6 % от общего количества выявленных случаев этого новообразования. **Материал и методы.** Поиск источников производился в системах Medline, Elibrary. Включены данные как ретроспективных, так и проспективных клинических исследований. Обобщен опыт зарубежных и отечественных авторов. **Результаты.** Прикладная значимость введенных молекулярно-генетических классификаций РЖ состоит в формировании оценочных групп прогноза течения заболевания на основании мультифакторального анализа. Указанные классификации свидетельствуют о том, что местнораспространенный и первично-диссеминированный РЖ, диагностированный у больных молодого возраста, чаще всего обусловлен GS подтипом (TCGA) и MSS/EMT подтипом (ACRG) и характеризуется мутациями в генах *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*. Данные изменения сопровождаются превалированием диффузного РЖ по классификации Lauren, язвенно-инфильтративным или диффузно-инфильтративным типом РЖ по классификации Borrmann (тип III и IV) с наличием аденокарциномы высокой степени злокачественности в комбинации с перстневидноклеточным компонентом. **Заключение.** Наличие агрессивных факторов течения заболевания, а также превалирование местнораспространенных и первично-диссеминированных форм РЖ у пациентов молодого возраста диктует необходимость повышенной онкологической настороженности у врачей смежных специальностей, внедрение эндоскопического скрининга, что определяет раннюю выявляемость и обеспечивает благоприятные результаты как хирургического, так и комбинированного лечения.

Ключевые слова: рак желудка у больных молодого возраста, молекулярная классификация, *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*.

EARLY-ONSET GASTRIC CANCER (REVIEW)

D.M. Pugaev¹, L.N. Lyubchenko^{2,3}, A.B. Ryabov^{2,4}, A.D. Kaprin^{2,4,5}

¹Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow City Health Department
8, Sosensky Stan St., Moscow, pos. Kommunarka, 108814, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
51, build. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research
Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

⁵RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Objective. Early-onset gastric cancer (EOGC) constitutes a serious medical and social problem. Early-onset gastric cancer accounts for approximately 6% of all malignant epithelial neoplasms. **Material and Methods.** We reviewed retrospective and prospective randomized trials using Medline and Elibrary databases. **Results.** The applied significance of the molecular genetic classifications consist in the formation of groups for evaluating prognosis of the disease using multifactorial analysis. This classification indicates that EOGC diagnosed at a locally advanced stage and primary dissemination is most often caused by GS (TCGA) and MSS/EMT(ACRG) subtypes and is characterized by mutations in *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP* genes. These changes are accompanied by the prevalence of diffuse histological type of gastric cancer according to the Lauren classification and ulcerated or infiltrative type according to the Borrmann classification (type III and IV) with the presence of high-grade adenocarcinoma with a signet ring cell component. **Conclusion.** Considering the aggressiveness of gastric cancer in young patients, who more frequently present with locally advanced and metastatic disease at the time of diagnosis, there is a need for increased cancer alertness among physicians of other specialties, early endoscopic controls to detect cancer at early stages and benefit from both surgical and multimodal treatment.

Key words: early-onset gastric cancer, molecular classification, *CDH1*, *RhoA*, *CLDN18-ARHGAP*.

Введение

Несмотря на снижение частоты рака желудка (РЖ) в развитых странах, данная патология занимает 5-е место среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), а по показателям онкоспецифической летальности РЖ вышел на 3-е место [1]. По данным крупнейшего канцер-регистра Globocan, в 2018 г. в мире выявлено более 1 млн больных РЖ, что составляет 5,7 % от всех зарегистрированных пациентов со ЗНО, онкоспецифическая летальность при РЖ составляет 782 685 случаев, уступая только раку легкого и колоректальной карциноме [2].

По данным литературы, максимальная заболеваемость РЖ приходится на пациентов пожилого и старческого возраста [3]. Среди регионов мира самая высокая заболеваемость и смертность от РЖ наблюдается в странах Северо-Восточной Азии, в том числе Китае, Японии и Южной Корее, на которые суммарно приходится более половины мировых случаев [4]. Несмотря на то, что хирургический метод лечения, особенно у больных с ранней формой РЖ, является основным, его комбинация с химиотерапией значительно улучшила показатели безрецидивной и общей выживаемости (ОВ) при местнораспространенных процессах

[5–10]. Азиатские онкологи на основании рандомизированных исследований сообщают о 96–98 % общей 5-летней выживаемости пациентов с РЖ I стадии при выполнении радикальных операций [11–13]. Вероятность регионарного лимфогенного метастазирования при раннем РЖ, локализованном в собственной пластинке слизистой оболочки либо в подслизистом слое, составляет 2–3 и 15–20 % соответственно [14–16]. У больных РЖ II и III стадий показатели 5-летней выживаемости достигают 85 и 73 % [8, 17]. Для западной и североамериканской популяций декларируются более скромные показатели общей 5-летней выживаемости, которые при РЖ I стадии составляют 60–80 %, тогда как при РЖ III стадии они варьируют в пределах от 15 до 50 % [18]. Несмотря на развитие лекарственных методов лечения, медиана выживаемости больных с первично-диссеминированным РЖ остается низкой и составляет 13–16 мес [19, 20].

В последние десятилетия наметилась тенденция к увеличению заболеваемости РЖ среди пациентов молодого возраста, в связи с чем проведены многочисленные исследования по определению эпидемиологических, демографических, клинко-патологических, молекулярно-генетических и прогностических факторов развития заболевания

у данной возрастной группы [21–25]. Как свидетельствуют публикации, средние показатели заболеваемости РЖ у лиц молодого возраста до 40 лет составляют 4,6–6,2 % [26, 27]. По данным китайских исследователей, в 2019 г. в мире РЖ выявлен у 1 269 806 больных, из которых в 49 008 (3,8 %) случаях диагноз установлен в возрасте от 15 до 39 лет [28]. Общемировые показатели онкоспецифической летальности, обусловленные РЖ, составили 957 187 случаев, из которых доля молодых пациентов равняется 2,91 % (27 895 больных) [28]. По данным регистра, за период с 1990 по 2019 г. в мире выявлена разнонаправленная динамика по заболеваемости. Так, в Южной Корее и Японии отмечена регрессия РЖ среди лиц молодого возраста с 1 921 до 792 и 3 258 до 945 больных соответственно. Однако повышение уровня заболеваемости отмечается в Китае и США: с 18 123 до 20 855 и 772 до 815, что составило 15,07 и 5,18 % соответственно [28]. За последние 30 лет американским эпидемиологическим регистром установлен двухкратный прирост заболеваемости злокачественной эпителиальной неоплазией – с 1,7 до 3,5 % у молодых пациентов до 40 лет [29]. Н. Medina-Franco et al. проведен сравнительный анализ среди молодых и пожилых больных в мексиканской популяции, где выявлен максимальный прирост заболеваемости РЖ у молодой когорты населения до 40 лет с 16,2 до 30 % [30]. Несмотря на разнонаправленную популяционную динамику заболеваемости РЖ, безусловно, остаются вопросы, связанные с прогнозом течения заболевания и общей выживаемостью у пациентов молодого возраста. Анализ литературы показывает проблему неоднородности полученных данных в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости среди различных возрастных категорий. L. Cheng et al. продемонстрировали, что показатели общей 5-летней выживаемости среди двух возрастных подгрупп 18–49 и 50–59 лет составили 62,4 и 70,8 % ($p=0,019$), с неудовлетворительными данными в отношении 5-летней безрецидивной выживаемости – 75,2 и 82,8 % ($p=0,040$), сопряженными с высокими рисками метастатического перитонеального интраабдоминального рецидива, диагностируемыми в 3 раза чаще у более молодых пациентов (15,1 и 5,2 %, $p<0,01$) [31]. Н.С. Puhr et al. сообщают, что при сопоставимых критериях отбора, включающих пол, морфологию опухоли, локализацию и распространенность патологического процесса, медиана ОВ с локализованной и местнораспространенной формами больных РЖ в младшей (до 45 лет) и старшей (от 65 лет и старше) возрастных группах составила 41,8 и 26,7 мес ($p=0,028$), а при наличии синхронных интра- либо экстраабдоминальных метастазов – 15 и 21,5 мес ($p=0,033$) [32]. В одном из китайских исследований при сравнении пациентов с РЖ до 45 и старше 50 лет за период 3-летнего наблюдения в группах радикально оперированных больных не выявлено существенной разницы при

оценке общей выживаемости, составляющей 70,4 и 75,9 % ($p=0,3881$) при сопоставимых показателях регионарного рецидива либо отдаленного метастазирования – 40,7 и 43,5 % ($p=0,514$) [33]. L. Zhou et al. при анализе молодых больных РЖ в возрасте до 30 лет получили неудовлетворительные результаты 1-, 3- и 5-летней выживаемости, составляющие 67,7, 24,2 и 14,1 % [34]. В то же время B. De et al. представляют данные об эквивалентной общей 5-летней выживаемости среди больных РЖ моложе и старше 40 лет, составляющие 21,1 и 22,1 %. В группе молодых больных показатели общей 5-летней выживаемости для РЖ II, III, IV стадий составили 43,9, 25,7 и 7,9 мес, тогда как для пациентов старшей возрастной группы медиана ОВ при аналогичных стадиях составила 61,5, 29,9 и 5,7 мес [35]. В исследовании B. Zhao et al. частота РЖ в возрасте от 18 до 40 лет составила 8,1 % (164 из 2 022 пациентов), а при оценке 5-летней общей выживаемости получены сопоставимые результаты – 47 и 44 % соответственно ($p=0,247$) [36].

Стоит отметить, что вопрос более агрессивного течения РЖ у лиц молодой возрастной группы обсуждался с середины XX в. Так, G. McNeer, в 1941 г. анализировал 5-летнюю выживаемость среди 501 больного раком желудка молодого возраста (до 31 года), составившую 3,8 % [37]. Безусловно, после столь знаковой публикации, определившей молодой возраст как фактор неблагоприятного прогноза, многие авторы трактовали опухолевую агрессию у данной категории больных как уникальную клинко-морфологическую единицу. В настоящее время в онкологическом сообществе ведется активная дискуссия в отношении исключительности злокачественного процесса, и неудовлетворительный прогноз, по мнению ряда авторов, заложен в отсутствии онкологической настороженности и обусловлен несвоевременной диагностикой [38, 39].

В настоящее время установлено, что РЖ у молодых пациентов имеет ряд клинко-морфологических особенностей с превалированием местнораспространенных и первично-диссеминированных процессов и преобладанием при гистологическом исследовании диффузного типа поражения желудка по классификации Lauren в сочетании с аденокарциномой высокой степени злокачественности с наличием или без перстневидноклеточного компонента [22–31]. Рак желудка у молодых пациентов является серьезной медико-социальной проблемой, заключающей в себе оригинальность биологии опухоли и разнообразие течения заболевания, характеризующегося различиями в эффективности лечения, а также высокими показателями рефрактерности при комбинированных подходах при лечении больных данной возрастной категории [22–31]. В связи с этим многие авторы считают, что агрессивность процесса у молодых больных РЖ требует дифференцированного и максимально радикального хирургического лечения даже на ранних стадиях заболевания [22–31].

Классификация возрастных групп

Анализ данных литературы свидетельствует о разнообразии представлений авторов о возрасте молодых пациентов РЖ, включаемых в исследования. В некоторых публикациях для проведения анализа результатов лечения молодых больных РЖ включали лиц от 18 до 40 лет, а в других исследованиях оценивали результаты лечения у пациентов от 18 до 45 лет, а также от 18 до 39 лет [40–42]. В настоящее время ВОЗ принята Международная классификация возраста, в соответствии с которой в группу молодых следует включать пациентов от 18 до 44 лет [43].

Факторы риска РЖ

Вследствие относительно низкой заболеваемости РЖ у молодых пациентов проведение рандомизированных ретроспективных и проспективных контролируемых исследований для оценки особенностей механизмов канцерогенеза проанализировать достаточно сложно [42]. По данным литературы, у 90 % больных РЖ возникал спорадически, лишь 10 % пациентов отмечали связь с семейным анамнезом, а у 1–3 % имели место специфические синдромы [44]. Полагают, что для развития спорадических форм рака желудка у молодых пациентов характерны те же факторы, что и для других возрастных групп (избыточное потребление поваренной соли, копченостей, курение, злоупотребление алкоголем и др.) [45, 46]. Данные литературы свидетельствуют о множестве причин, способствующих возникновению РЖ, как правило, на фоне тяжелого атрофического гастрита [47–49]. К предраковым изменениям относят кишечную метаплазию и дисплазию слизистой оболочки желудка, которые возникают у 95 % больных, и только у 5 % пациентов причиной злокачественных новообразований желудка являются клетки мезенхимального, нейроэндокринного и лимфопролиферативного подтипов [50].

Инфекционные факторы риска развития РЖ

Helicobacter pylori (HP)

Клинические факторы риска для РЖ определены в отношении курения, повышенного потребления соли и мясных продуктов, рефлюкса желчи [45–46]. Однако основным фактором возникновения РЖ принято считать контаминацию желудка популяцией *H. pylori*, особенно при дистальных локализациях [51]. Согласно современным представлениям, контаминация желудка *HP* является главной причиной развития хронического гастрита с последующей мета- и дисплазией эпителия, приводящего к злокачественной неоплазии [52]. Доказано, что молодые больные РЖ чаще заражены хеликобактерной инфекцией, особенно в возрасте до 30 лет [53–55]. При изучении микрофлоры же-

лудка у 67 молодых больных РЖ *HP* был выявлен у 54 (81 %) пациентов [56]. У этой группы больных отмечено клинически бессимптомное течение заболевания при РЖ I–III стадий с появлением клинических признаков болезни лишь на этапе диссеминации опухоли [56]. Показатели общей выживаемости у группы больных до 20 лет были значительно хуже, чем у пациентов в возрасте до 30 лет [56]. Доказано, что *HP* на фоне хронического гастрита способствовала атрофическим изменениям слизистой желудка, с развитием недифференцированного рака с преимущественным поражением проксимальных отделов и тела органа [56]. В другом исследовании показано, что недифференцированный РЖ у больных молодого возраста связан с инфекцией, способствующей развитию лимфофоликулярной гиперплазии антрального отдела желудка с формированием нодулярного гастрита [55]. М. Tatemichi et al. доказали, что атрофический гастрит, обусловленный *HP*, приводит к развитию РЖ с низкой степенью злокачественности, тогда как хронический гастрит, вызванный *HP*, без признаков атрофии слизистой оболочки желудка вызывает развитие низкодифференцированной аденокарциномы [57]. В Японии отмечено снижение заболеваемости РЖ у больных молодого возраста в связи с внедрением программ по эрадикации хеликобактерной инфекции, что убедительно доказывает роль *HP* в патогенезе заболевания [58]. Однако в США при низкой распространенности *HP* тенденции к снижению заболеваемости РЖ у молодых не выявлено, что косвенно может указывать на наличие других факторов риска развития РЖ у молодых пациентов [59]. Существует мнение, что для развития РЖ путем трансформации от метаплазии до злокачественной эпителиальной неоплазии под воздействием *HP* требуется несколько десятилетий [60], а взаимодействие *HP* с другими неблагоприятными факторами способствует возникновению РЖ у больных молодого возраста вследствие прогрессирования процессов неоплазии.

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)

Установлено, что РЖ, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ, EBV), возникает у 10 % больных [61]. В настоящее время до конца не известен вклад ВЭБ в развитие РЖ у больных молодого возраста. Однако ВЭБ-ассоциированный РЖ выявлен у 33 % молодых больных, в то время как ВЭБ-ассоциированный РЖ в старшей возрастной группе диагностирован у 11 % пациентов [62]. Предполагают, что выявление молодых больных РЖ, обусловленным ВЭБ, поможет повысить целесообразность использования таргетной и иммунной терапии [62].

Генетические факторы риска развития РЖ

На сегодняшний день 90 % больных раком желудка характеризуются спорадическим типом развития патологического процесса, в то время

как наследственные и семейные формы рака желудка составляют 5–10 % от всех случаев заболевания [63]. Подавляющее число больных РЖ с онкологически отягощенным семейным анамнезом являются пациентами молодого возраста [63–65]. Наследственная синдромальная патология встречается от 1 до 3 % случаев и может быть подтверждена на основании семейного анамнеза, а также гистологического и молекулярно-генетического исследований у молодых больных с диффузным раком желудка (НДРЖ), пациентов с аденокарциномой в сочетании с проксимальным полипозом желудка (АППЖ) или при семейном кишечном подтипе рака желудка (СКРЖ) [63–65]. Для НДРЖ были определены следующие герминогенные линии мутаций генов *CDH1*, *CTNNA1*, *BRCA2*, *STK11* и *SDHB* [66]. Наследственный диффузный рак желудка обладает высокой пенетрантностью с реализацией злокачественного процесса в подавляющем большинстве случаев у молодых пациентов. Средний возраст при постановке диагноза составляет 38 лет [67–68] при увеличении общего риска возникновения заболевания в старших возрастных группах. На современном этапе просчитаны возрастные риски развития РЖ для больных, ассоциированных с мутацией в гене *CDH1* [66]. Пенетрантность к НДРЖ у носителей мутаций в гене *CDH1* вариативна в зависимости от пола и для мужчин составляет от 40 до 63 %, у женщин – до 83 % [68]. Реализация злокачественного процесса у пациентов до 20 лет составляет менее 1 %, в то время как у больных до 30 лет вероятность возникновения заболевания достигает 4 %, а к 50 годам отмечается существенное увеличение показателей развития РЖ для мужчин и женщин, достигающих 20 и 45 % соответственно [69–72]. Кумулятивная вероятность возникновения НДРЖ при наследственной *CDH1*-ассоциированной мутации к 80 годам для мужчин составляет 70 % (95 % ДИ; 59–80 %), для женщин – 56 % (95 % ДИ; 44–69 %) [66], при 80 % совокупном риске развития заболевания для обоих полов [67, 70]. Согласно международному консенсусу The International Gastric Linkage Consortium (IGCLC) по диагностике риска возникновения синдрома НДРЖ (пересмотр 2020 г.), необходимо выполнение генетического тестирования больных с верифицированным РЖ, соответствующих следующим семейно-анамнестическим критериям: 1) два или более случаев РЖ у родственников, выявленных вне зависимости от возраста, хотя бы в одном из которых гистологически подтвержден диффузный рак желудка (ДРЖ); 2) семьи с одним или более случаями ДРЖ, диагностированных вне зависимости от возраста, а также при наличии одного или более случаев долькового рака молочной железы (ДРМЖ) в возрасте до 70 лет, выявленных у разных членов семьи; 3) 2 или более случаев ДРМЖ, установленных в возрасте до 50 лет [73]. К индивидуальным

критериям тестирования относятся: подтвержденный ДРЖ в возрасте до 50 лет; возникновение ДРЖ у лиц этнической предрасположенности (семья Маори) в любом возрасте; ДРЖ вне зависимости от возрастной группы у пациентов с индивидуальным или семейным анамнезом заячьей губы или волчьей пасти (у родственников первой линии родства); ДРЖ в сочетании с ДРМЖ, установленным в возрасте до 70 лет; двусторонний ДРМЖ, диагностируемый до 70 лет; перстневидные клетки желудка *in situ* или педжетоидное распространение у лиц моложе 50 лет [73, 74].

Синдром АППЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и проявляется множественным полипозом фундального отдела желудка с изолированным поражением проксимальных отделов без распространения на пищевод, тонкую и ободочную кишки [75]. За счет анализа последовательностей экзона, фланкирующих областей и делеций в 5 семьях, ассоциированных с АППЖ, выявлена мутация промотора 1В в гене *APC* [75–76]. Макроскопической особенностью является мультифокальное поражение гиперпластическими полипами (более 100) тела и фундального отдела желудка размерами до 10 мм, как правило при интактной малой кривизне, и антрального отдела [75, 76]. Зарегистрирован самый ранний случай трансформации полипа в аденокарциному кишечного типа у больного 33 лет в одной из изученных семейных линий [76].

Семейный кишечный подтип рака желудка (СКРЖ) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и протекает без признаков полипоза желудочно-кишечного тракта [77]. В странах с высокой заболеваемостью СКРЖ регламентируется согласно Амстердамским критериям наследственного неполипозного колоректального рака, включающего: 1) диагностированный у 3 родственников РЖ кишечного типа, при условии первой степени родства одного из них для 2 остальных; 2) верифицированный РЖ кишечного типа как минимум в 2 поколениях; 3) возникновение РЖ у одного из родственников до 50 лет [65]. Для стран с низкой заболеваемостью используются следующие критерии: 1) не менее двух родственников первой или второй степени родства, имеющих в анамнезе РЖ кишечного типа, один из которых диагностирован в возрасте до 50 лет; 2) или у 3 или более родственников с верифицированным РЖ кишечного типа, диагностированного вне зависимости от возрастного диапазона [65]. В отличие от НДРЖ и АППЖ, для больных с СКРЖ пока не выявлено мутационного генетического профиля наследуемой патологии, что косвенно указывает на полигенность данного заболевания [77].

Риск РЖ повышается и при других наследственно-детерминированных раковых синдромах [78–80]. Синдром Lynch с аутосомно-доминантным типом наследования – высокопенетрантный колорек-

тальный рак, возникающий при мутации в генах репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* или *EPCAM* [81]. Частота РЖ кишечного типа при наличии синдрома составляет 1,6 %, а для больных с дефектной герминативной линией в генах *MLH1* и *MSH2* достигает 4,8 и 9 % соответственно [82]. Синдром Li Fraumeni с герминогенными мутациями в гене *TP53* охватывает несколько типов злокачественных неоплазий, как правило, развивающихся до 45 лет [83]. Вероятность реализации злокачественной неоплазии желудка для данной категории больных составляет 1,8–4,9 % [84, 85]. Семейный диффузный полипоз (болезнь Schiöden–Westhues) обусловлен мутацией гена APC и характеризуется множественными аденомами ободочной и прямой кишки с неизбежной малигнизацией [86, 87]. При отсутствии своевременной эндоскопической санации полипов, локализованных преимущественно в фундальном отделе желудка, озлокачествление наблюдается у 5 % больных [87].

Синдром Peutz–Jeghers сопряжен с мутациями в гене *STK11* и характеризуется скоплением гамартоматозных желудочно-кишечных полипов с пигментацией слизистой оболочки и повышенным риском развития рака, в частности, с локализацией в желудочно-кишечном тракте и молочных железах, развивающихся в более молодом возрасте по сравнению с общепопуляционными показателями [88]. Вероятность развития злокачественной эпителиальной неоплазии желудка в возрасте 40–41 года составляет 2,1–3 % с увеличением риска малигнизации к 65-летнему возрасту до 29 % [89].

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) характеризуется наличием мутаций в генах *SMAD4* или *BMPRI1* и представлен многочисленными полипами ЖКТ с высокой склонностью к малигнизации. Риски возникновения аденокарциномы желудка при СЮП достигают 21 % [90].

Клинико-морфологические особенности РЖ у молодых

Большинство авторов утверждает о превалировании РЖ у женщин среди пациентов молодого возраста [22–31]. Выявление рецепторов эстрогена у пациентов с РЖ и преобладание женщин при анализе большинства исследований могут косвенно указывать на роль гормонального статуса в патогенезе злокачественной эпителиальной неоплазии [91]. Н. W. Chung et al. выделены признаки раннего начала РЖ у молодых пациенток, которые коррелировали с применением прогестинных оральных контрацептивов, «пожилым» возрастом первых родов, отсутствием лактации и беременности в анамнезе [25]. Эти признаки способствуют изменению гормонального метаболизма и эстрогензависимой пролиферации, являющихся косвенными предикторами для развития РЖ у молодых женщин [25].

Злокачественность опухолевого процесса у больных РЖ определяют патоморфологические

характеристики. Диффузно-инфильтративный тип по классификации Borrmann (linitis plastica и IV тип) и диффузный тип по классификации Lauren (аденокарцинома высокой степени злокачественности в сочетании или без перстневидных клеток) отражают агрессивность течения заболевания [22–27].

Для клинической картины РЖ у молодых пациентов характерно отсутствие диспепсических жалоб при наличии локализованных и даже метастатических опухолевых процессов. Появление жалоб в момент первичной диссеминации связано с осложнениями РЖ, проявляющимися похудением, снижением аппетита, полным отказом от приема пищи, слабостью вследствие анемии и белково-энергетической недостаточности, увеличением живота в объеме за счет специфического асцита в сочетании с метастатическим поражением яичников или без него [22–27].

Молекулярно-генетические характеристики РЖ

В течение последних лет разработаны молекулярно-генетические классификации РЖ, основанные на мутационных процессах в опухоли, а также геноме пациентов, что дает возможность применения персонализированных методов лекарственного лечения. В 2014 г. исследовательской группой The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) впервые в мире проведен комплексный молекулярно-генетический анализ 295 первичных больных аденогенным раком желудка [92]. В ходе исследования выделены 4 основных молекулярных подтипа РЖ: Эпштейна–Барр-позитивный (EBV), микросателлитно-нестабильный (MSI), хромосомно-нестабильный (CIN) и геномно-стабильный (GS).

1. ВЭБ-ассоциированный РЖ обычно локализован в дне и теле желудка, в среднем составляя 9–10 % от всех выявленных случаев. Установлено, что до 80 % EBV-положительных опухолей сопряжены с мутациями в гене *PIK3CA*, *JAK2*, *CD274* и лиганда 2 запрограммированной клеточной гибели (PDCD1LG2), кодирующего рецепторы тирозинкиназы – PD-L1 и PD-L2. Мутации в *PIK3CA* обнаружены в 3–42 % других подтипов РЖ и в EBV-ассоциированных случаях. Более того, гиперметилирование промотора гена *CDKN2A* обнаружено во всех EBV-детерминированных образцах, который является одним из основных генов-супрессоров опухолей, участвующих в патогенезе РЖ. Амплификации *ERBB2*, делеции в *PTEN*, *SMAD4*, *CDKN2A* и *ARID1A* также обнаружены в EBV-ассоциированных случаях РЖ. Транслокация сигналов JAK/STAT играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, а также апоптозе и активно исследуется при РЖ. Соответственно, ингибиторы PI3K, ингибиторы JAK2 и антагонисты PD-L1/2 могут иметь терапевтическое

значение для лечения EBV-детерминированных больных РЖ.

2. Подтип с микросателлитной нестабильностью (MSI) составляет 21–22 % случаев РЖ. MSI-ассоциированные опухоли обычно характеризуются накоплением мутаций в *PIK3CA*, *ERBB3*, *ERBB2* и *EGFR*. Предполагается, что MSI играет роль в трансформации генов, связанных с контролем клеточного цикла (*TGFBR2*, *EPHB2*, *E2F4*), репарацией повреждений ДНК (*MRE11*, *ATR*) и передачей сигналов апоптоза (*BAX*). В отличие от MSI-ассоциированного колоректального рака, данный подтип рака желудка не имеет мутаций *BRAFV600E*. Основной клинической характеристикой для данного подтипа РЖ является достаточно поздний возраст манифестации заболевания, средний возраст при постановке диагноза составляет 72 года. Стоит отметить в данной подгруппе незначительное преобладание женщин (56 %). В небольших предварительных исследованиях эти опухоли удовлетворительно реагируют на анти-PD-1 терапию.

3. Генотипно-стабильный подтип (GS) встречается в 20 % случаев РЖ. Его характерными особенностями являются ранняя манифестация, преобладание пациентов молодого возраста с превалированием диффузного типа РЖ. В этой подгруппе наблюдалась повышенная экспрессия ангиогенеза, что подразумевает потенциальную роль анти-VEGF терапии. Мутации и альтерации в генах *CDH1*, *RHOA* и комплексе *CLDN18-ARHGAP6* обнаружены в 13–37 % и 14–25 % случаев аденокарциномы желудка диффузного типа, что указывает на потерю клеточной адгезии, хаотичный, дисперсный рост, а также резистентность к программированной клеточной гибели в канцерогенезе.

4. Хромосомно-нестабильный подтип (CIN) является преобладающим и встречается почти в 50 % случаев РЖ, представлен кишечным типом по классификации Lauren с преимущественной локализацией в области кардии и кардио-эзофагеального перехода. В большинстве CIN-детерминированных опухолей (71 %) выявлены мутации в генах *TP53*, *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA*, *RNF43*, *ERBB2*. Отмечена гетерозиготность в локусах *APC* (36 %) и *TP53* (33 %) с амплификацией *EGFR*, генов, кодирующих RTK, VEGFA, и клеточного цикла (*CCNE1*, *CCND1* и *CDK6*). Одной из важных особенностей CIN-подтипа является частая геномная амплификация генов, кодирующих рецепторы тирозинкиназы (RTK), приводящая к стимуляции aberrантных клеток роста. Ген, кодирующий лиганд VEGFA, также часто амплифицирован в данном подтипе, что обуславливает действие рамуцирумаба, являющегося ингибитором VEGFR2. При CIN-подтипе РЖ наблюдаются амплификации медиаторов клеточного цикла (*CCNE1*, *CCND1* и *CDK6*). Многие из представленных амплификаций поддаются блокаде терапевтическими агентами, в частности

ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK 4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб). Указанные молекулярные подтипы продемонстрировали отчетливые геномные особенности и впервые включены в руководства по использованию таргетных препаратов у больных РЖ.

Однако в 2015 г. азиатскими исследователями опубликована не менее важная молекулярно-генетическая классификация Asian Cancer Research Group (ACRG), базирующаяся на анализе паттерна молекулярных изменений опухоли. Авторами выполнено полногеномное секвенирование 49 больных первичным РЖ, при котором выявлены основные кластеры повторяющихся соматических мутаций [93]. Дополнительно исследована опухолевая ткань 251 больного РЖ путем целевого секвенирования с последующим формированием профилей экспрессии генов. Выделены 4 основных молекулярно-генетических подтипа, базирующихся на активации TP53 и статуса MSI: микросателлитно-нестабильный (MSI), микросателлитно-стабильный (MSS) с активным TP53 (MSS/TP53+), MSS с неактивным TP53 (MSS/TP53-) и MSS с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) – MSS/EMT. MSI подтип был связан с локализацией опухоли в антральном отделе желудка у 75 % обследованных пациентов с РЖ I–II стадий и кишечным типом у 60 % из них по классификации Lauren. Для данного подтипа установлены соматические мутации в следующих генах: *KRAS* (23,3 %), *PI3K-PTEN-mTOR* (42 %), *ALK* (16,3 %) и *ARID1A* (44,2 %). Большая часть опухолей подтипа MSS/TP53+ представлена EBV-ассоциированными случаями РЖ по сравнению с другими подтипами и имеет высокую распространенность мутаций в генах *APC*, *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A* и члена семейства *SMAD 4* (*SMAD4*) по сравнению с MSS/TP53-. Подтип MSS/TP53- в большинстве случаев представлен кишечным типом по классификации Lauren, сопряжен с низкой частотой мутаций *TP53* и включает амплификации генов *EGFR*, *MYC*, *ERBB2* и *CCNE1*. Подтип MSS/EMT характеризовался превалированием опухолей диффузного типа по классификации Lauren с проявлением заболевания в молодом возрасте с преобладанием местнораспространенных и первично-диссеминированных процессов. Особенностью указанного подтипа является потеря гена *CDH1* (факторов клеточной адгезии) и наименьшее количество соматических мутаций.

Преимуществом данной классификации является не только анализ мутационных изменений в опухоли, характерных для каждого подтипа, но и оценка риска рецидива. Группа MSS/EMT по сравнению с MSI имела большую вероятность рецидива заболевания (63 vs 23 %). Кроме того, выявлена дискретность в отношении особенностей локализации рецидива заболевания. Для MSS/EMT-детерминированных опухолей (64 %,

n=41/64) по сравнению с другими подтипами (23 %, n=39/172) характерно прогрессирование по типу перитонеальной диссеминации, а изолированное метастатическое поражение печени чаще встречается при подтипах MSI (23 %, n=6/26) и MSS/TP53- (21 %, n=18/85) по сравнению с подтипами MSS/EMT (4,6 %, n=3/64) и MSS/TP53+ (8 %, n=5/61).

Прикладная значимость данной молекулярно-генетической классификации состоит в формировании оценочных групп прогноза течения заболевания на основании мультифакторного анализа, включающего мутационный профиль опухоли, частоту рецидива заболевания и общую выживаемость. Установлено, что подтип MSI является группой благоприятного прогноза, подтипы MSS/TP53+ и MSS/TP53 отнесены к группам промежуточного риска, тогда как подтип MSS/EMT сопряжен с высокой частотой рецидивов и более низкой выживаемостью – группа неблагоприятного прогноза.

В РФ также выполнено исследование по персонализированному изучению молекулярно-популяционных изменений у больных РЖ [94]. В результате исследования 159 образцов РЖ с применением классификации TCGA установлено, что ВЭБ-ассоциированные опухоли выявлены в 8,2 % случаев, при высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-H), достигающей 13,2 %. Стоит отметить, что ВЭБ-позитивный рак и MSI-H были взаимоисключающими. Медиана возраста манифестации ВЭБ+ и МСН рака составила 54,8 и 62,1 года соответственно. В 92,3 % случаев ВЭБ+ рак выявлен у мужчин, в 76,2 % – в группе старше 50 лет, диффузный рак и аденокарцинома кишечного типа встречались в 6 (46,2 %) и 5 (38,5 %) случаях соответственно. MSI-H рак встречался с одинаковой частотой у мужчин и женщин – 10 (47,6 %) и 11 (52,4 %) соответственно, с превалированием кишечного гистотипа (71,4 %) и поражением малой кривизны (28,6 %). При оценке соматических мутаций в одном случае ВЭБ+ рака желудка диагностирован вариант Q546K в гене PIK3CA. В MSI-H-опухолях выявлено сочетание клинически значимых вариантов в генах KRAS и PIK3CA в 100,0 % образцов. Как и в ранее представленных молекулярно-генетических классификациях, в настоящем исследовании продемонстрировано отсутствие мутации V600E в гене BRAF, специфичной для MSI-H колоректального рака. ВЭБ-ассоциированный подтип был связан с лучшим прогнозом, общая пятилетняя выживаемость ВЭБ+ и MSI-H рака – 100,0 и 54,7 % соответственно.

Биомаркеры диагностики и прогноза лечения РЖ

Онкомаркеры используются для определения клинической стадии, оценки проводимой терапии и прогноза риска рецидива на фоне лекарствен-

ного лечения. В клинической практике используются такие маркеры, как α -фетопротеин (АФП), карциноэмбриональный антиген (СЕА), СА125 и СА19–9 [95]. Повышенный уровень СЕА является предиктором первично распространенного опухолевого процесса, а также косвенно указывает на метастатическое поражение печени [95]. Чувствительность и специфичность СЕА при РЖ для прогноза прогрессирования составляют <60 % и <80 % соответственно [96]. СА19–9 обычно используется при комплексной оценке маркерного статуса местного рецидива или проявлений отдаленного метастазирования [97]. Другие маркеры, такие как АФП и СА125, также используются в диагностике РЖ. АФП является показателем наличия висцеральных метастазов (в частности, в печени), а повышение уровня СА125, как правило, отмечается при прогрессировании заболевания за счет перитонеальной диссеминации [95, 98].

Мутации гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую изоформу p110 α , выявлены у 25 % больных РЖ, они отражают рефрактерность опухоли к проводимому противоопухолевому лечению и обуславливают наличие высокого метастатического потенциала [99]. Усиление и/или сверхэкспрессия MET связаны с высокой инвазией и неудовлетворительными показателями общей выживаемости и могут быть определены для оценки эффективности терапии, а также прогноза течения заболевания [100]. Опухолевый белок TP53 является опухолевым супрессором, частота мутаций которого при РЖ составляет около 3–65 % и, как правило, связана с неблагоприятным прогнозом [101]. Недавние исследования отметили клиническую значимость объединенного мутационного статуса TP53 с другими генетическими изменениями. По-видимому, мутации TP53 выполняют роль «кофактора», поддерживающего экспрессию генов, участвующих в различных сигнальных путях и чья aberrантная активация приводит к высокой пролиферации, повышенному метастатическому потенциалу, а также устойчивости к лекарственным методам лечения [102]. Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) – ферменты, катализирующие поли-АДФ-рибозилирование и относящиеся к одному из видов посттрансляционной модификации белков [103]. Наиболее известными белками этой группы являются PARP1 и PARP2, в частности, установлено, что показатели высокой экспрессии PARP1 при РЖ связаны с высоким инвазивным потенциалом опухоли и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [104]. Белки матриксных металлопротеиназ (MMP) относятся к семейству цинковых металлопротеиназ и участвуют в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах. Повышенная экспрессия матриксной MMP15 связана с неблагоприятным прогнозом, а сверхэкспрессия MMP9 является плохим прогностическим фактором у больных РЖ [105].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о недостаточной информации о специфичности биомаркеров РЖ у пациентов любого возраста для выявления ранних стадий заболевания.

Лечение РЖ у молодых **Эндоскопическое лечение**

Эндоскопическое вмешательство, включающее эндолуминальную резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое, является одним из методов лечения раннего РЖ (T1a-b), но следует учитывать, что даже при такой распространенности опухоли метастатическое поражение регионарных лимфоузлов встречается в 2–20 % [106–107], а по результатам ряда исследований у пациентов молодого возраста частота лимфогенных метастазов может достигать 38,3 % [108].

Хирургическое лечение

Радикальное хирургическое лечение РЖ с лимфодиссекцией в объеме D2 с удалением не менее 25 узлов является единственным предиктором долгосрочной выживаемости как для молодых пациентов, так и для больных более старшего возраста [109, 110]. У пациентов молодого возраста с ранней манифестацией РЖ, учитывая превалирование диффузного типа в сочетании с аденокарциномой высокой степени злокачественности, при наличии неблагоприятных факторов прогноза и наследственных вариантах с возможностью возникновения мультифокальных опухолевых зачатков, адекватным объемом хирургического вмешательства является радикальная гастрэктомия с лимфаденэктомией в объеме D2 [22–31].

Комбинированное лечение

У большей части больных РЖ диагностируют на этапах местной распространенности и первичной диссеминации вне зависимости от возраста. Даже при выполнении радикальной операции с адекватной лимфодиссекцией у пациентов с метастазами в лимфоузлах прогноз 5-летней выживаемости не превышает 20–30 % [111]. Для уменьшения риска рецидива заболевания за последние 20 лет разработаны различные методы комбинированного лечения с применением неоадьювантной, адьювантной и периоперационной лекарственной терапии [111]. Проведенные исследования показали, что приоритетной является таксансодержащая схема химиотерапии FLOT, которая способствовала безрецидивной выживаемости, равной 30 мес, против 18 мес по сравнению с применением схемы ECF, при общей выживаемости 50 и 35 мес соответственно [112, 113]. Преимущество схемы FLOT показано во всех проанализированных группах, в том числе у больных с низкодифференцированной аденокарциномой при наличии перстневидных клеток, что свидетельствовало о необходимости

применения режима FLOT в периоперационном варианте при комбинированном лечении резектабельного местнораспространенного РЖ у больных молодого возраста [113].

Исследования по оценке эффективности системной химиотерапии (ХТ) в комбинации с таргетной терапией (ToGa) показали, что сочетание трастузумаба с ХТ следует считать стандартом периоперационного лечения у пациентов с HER2-положительным местнораспространенным РЖ [114]. Принимая во внимание превалирование низкодифференцированной карциномы у молодых пациентов, у этой категории больных большинство опухолей может быть с отрицательным HER2-статусом. Так, в исследовании HER-EAGLE выявлено лишь 9,2 % HER2-позитивных опухолей у больных РЖ до 55 лет [115]. Данные исследования KEYNOTE-059 свидетельствуют, что пембролизумаб демонстрирует многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с позитивным статусом по PD-L1- и MSI-H/dMMR, перенесших первые линии лекарственной терапии по поводу местнораспространенного РЖ [116].

Профилактическая (превентивная) гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиотерапия

По данным литературы, радикальная операция у больных с местнораспространенным РЖ, дополненная периоперационной терапией, обеспечивает общую медиану выживаемости до 50 мес [7]. Неудовлетворительные результаты комбинированного лечения связаны с высокой частотой интраабдоминальных рецидивов, развивающихся у 70 % пациентов и проявляющихся метастатическим изолированным перитонеальным канцероматозом [117]. Средняя продолжительность жизни пациентов с таким вариантом рецидива заболевания не превышает 4 мес [117]. Лечение изолированной перитонеальной диссеминации сопряжено с паллиативными программами системной терапии, которые не обеспечивают адекватного проникновения и накопления цитостатиков в опухолевых клетках, поражающих брюшину. Для улучшения транспорта химиотерапевтических агентов к опухолевым мишеням разработан метод гипертермической интраоперационной внутрибрюшинной химиотерапии (ГИВХ) [118, 119]. На данный момент выполнение циторедуктивной операции в комбинации с ГИВХ является стандартом лечения при колоректальном раке, псевдомиксоме и мезотелиоме брюшины [120, 122]. В 1988 г. S. Koga et al. сообщили о первом применении ГИВХ в качестве компонента мультимодального лечения для профилактики метастатической перитонеальной диссеминации после радикальных операций у больных с местнораспространенным РЖ и продемонстрировали многообещающие результаты, а именно увеличение 3-летней ОВ в основной группе до 74 % по сравнению с 53 % в контрольной ($p < 0,04$) при

снижении частоты перитонеальных рецидивов – 36 vs 50 % [123]. В недавно опубликованном исследовании R. Yarema et al., включавшем 37 больных с местнораспространенным РЖ, подлежавших хирургическому лечению с последующим ГИВХ, медиана ОВ составила 34 мес [124]. М.К. Beeharry et al. проанализировали 80 пациентов с местнораспространенным РЖ, которым на первом этапе выполнена стадирующая лапароскопия с перитонеальными смывами, для исключения скрытой диссеминации, с последующей рандомизацией на 2 группы: больные, перенесшие радикальную операцию, дополненную ГИВХ, и пациенты, которым выполнена только радикальная операция [125]. Послеоперационные нехирургические осложнения возникли у 14 больных, из них у 3 (7,5 %) пациентов из основной группы с ГИВХ и у 11 (15 %) – из контрольной [125]. Основной целью авторов был анализ 3-летней безрецидивной выживаемости, который показал преимущества мультимодального подхода по сравнению с хирургическим лечением и составил 93 и 65 % при более низкой частоте развития перитонеального рецидива – 3 vs 23 % ($p < 0,05$). Авторы сообщают, что комбинация радикальной операции с ГИВХ является безопасным методом локального контроля, объективно снижающим частоту перитонеального канцероматоза, способствуя увеличению показателей ОВ [125]. Белорусскими коллегами М.У. Reutovich et al. продемонстрирован существенный вклад системных химиотерапевтических агентов при комбинированном лечении больных РЖ III стадии (сT4a-bN+) [126]. Группа больных, перенесших радикальную операцию, дополненную ГИВХ с адъювантной ХТ, по сравнению с пациентами, которые получали радикальную хирургию с ГИВХ без системного лечения, показала преимущества в показателях 3-летней безрецидивной выживаемости, составившей 91 и 48,6 % соответственно [126].

Циторедуктивная хирургия при первично-диссеминированном РЖ в комбинации с гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией

До начала 1990-х гг. больные с первично-диссеминированным РЖ являлись бесперспективной прогностической группой, а основное лечение заключалось в паллиативной лекарственной терапии. Однако в конце XX в. был предложен инновационный комплексный подход в лечении РЖ, включающий в себя удаление первичного опухолевого очага с локорегионарной лимфаденэктомией, удалением всех видимых вторичных макроскопических очагов путем перитонэктомии в сочетании с симультанной гипертермической интраоперационной внутриполостной химиотерапией [127]. Исследования последующих 3 десятилетий показали, что циторедуктивная хирургия в комбинации с ГИВХ является приоритетной у пациентов с минимальным индексом синхрон-

ного перитонеального канцероматоза, а строгий отбор больных имеет первостепенное значение для обеспечения удовлетворительных результатов комплексного лечения [128].

Французскими исследователями продемонстрированы многообещающие результаты мультимодального лечения первично-диссеминированного РЖ (полная циторедукция с ГИВХ) при индексе перитонеальной диссеминации менее 6 баллов с показателями 5-летней ОВ, достигающими 18 % [129]. Последние обобщенные данные об эффективности циторедуктивной хирургии в сочетании с ГИВХ у перитонеально-диссеминированных больных РЖ изложены в систематических обзорах и метаанализах [130, 132]. R. Yarema et al. проанализировали мультимодальное лечение 70 больных с первично-диссеминированным РЖ в Центральной и Восточной Европе, при средних значениях индекса перитонеальной диссеминации (PCI) 5–6 баллов [124]. Достижение полного объема циторедукции (CC0) было возможно у 71,4 % пациентов, а адъювантное системное лекарственное лечение реализовано у 44 больных [124]. Показатели 1-летней ОВ составили 53,8 %, при медиане ОВ – 12,6 мес [124]. Нельзя не обратиться к фундаментальному европейскому обсервационному исследованию CUTO-SHIP, в котором сравнивался комплексный подход в лечении первично-диссеминированного РЖ (циторедуктивная хирургия с ГИВХ) с самостоятельной циторедукцией [133]. В исследование включены пациенты с цитологически либо морфологически подтвержденной перитонеальной диссеминацией, которым был реализован полный (CC0) либо оптимальный (CC1) объем циторедукции. Из 277 больных комплексное лечение выполнено 180 пациентам, 97 – составили контрольную группу. Анализ медианы ОВ показал преимущества мультимодального подхода по сравнению с изолированным хирургическим циторедуктивным лечением – 18,8 и 12,1 мес. При комплексном лечении 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость составили 20,4 и 17,1 %, 3- и 5-летняя ОВ – 26,2 и 19,9 %, тогда как в контрольной группе – 5,9 и 3,8 % ($p = 0,001$) и 10,8 и 6,4 % ($p = 0,005$) соответственно. Также известны данные немецкого регистра ГИВХ [134], включающего больных РЖ с верифицированной синхронной перитонеальной диссеминацией в период с 2011 по 2016 г., где достоверно отражена корреляция индекса перитонеальной диссеминации по отношению к медиане ОВ. Для пациентов с индексом перитонеального канцероматоза, равным 0–6 баллам, при мультимодальном лечении медиана ОВ составляет 18 мес, 7–15 баллов – 12 мес, 16–39 баллов – 5 мес ($p = 0,002$).

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – новейший метод доставки химиотерапевтических агентов в париетальную и висцеральную брюшину в условиях карбокси-перитонеума [135]. Данный метод используется при

нерезектабельной перитонеальной диссеминации и частых (злокачественных) рецидивирующих асцитах. В 2014 г. W. Sollas et al. опубликованы первые результаты успешного применения ВАХД у больных РЖ с синхронной перитонеальной диссеминацией [136]. На фоне проводимой терапии объективный ответ получен у 50 % больных, в 25 % случаев отмечались явления полного патоморфологического ответа. М. Alyami et al. сообщают об использовании ВАХД у 42 больных с нерезектабельным первично-диссеминированным РЖ при медиане ОВ до 19 мес [137]. А. Di Giorgio et al. продемонстрирована безопасность метода, реализованного у 28 больных с суммарным проведением 46 процедур [138]. Различная степень патоморфологического ответа зарегистрирована у 61,5 %. Медиана ОВ на всю группу больных составила 12,3 мес, а для пациентов, перенесших более 1 процедуры, – до 15 мес. На базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России – филиала МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ 127 больных с синхронным (n=102) и метастатическим (n=25) перитонеальным канцероматозом на фоне РЖ. Превалировали пациенты с PCI менее 10 баллов (n=60; 47,2 %), группы с PCI от 10–18 и 18 и более составили 33 (26 %) и 34 (26,7 %) больных соответственно с преобладанием диффузного типа РЖ (n=114; 89,7 %). У 10 (13,1 %) пациентов отмечены признаки полного патоморфоза (PRGS 1), медиана выживаемости оценена у 80 больных, она составила 16,0 мес [139].

Возможности лекарственной терапии нерезектабельных и первично-диссеминированных опухолевых процессов

Как упоминалось ранее, почти 10 % случаев РЖ ассоциировано с амплификацией или сверхэкспрессией гена HER2 (рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), что говорит о возможностях применения антимоноклональных антител (трастузумаб) в комбинации со стандартными схемами химиотерапии, что увеличивает показатели общей выживаемости с 11,1 до 13,8 мес (ToGa trial; ДИ, 0,74; p=0,0046) [114]. Более того, в исследовании III фазы KEYNOTE-811 в терапии I линии при нерезектабельном или первично-диссеминированном РЖ сочетание анти-PD-1 и анти-HER2 с системной химиотерапией продемонстрированы многообещающие результаты с частотой общего ответа, равного 87 %, и увеличением медианы без прогрессирования до 11,4 мес [140]. А. Pearson et al. утверждают, что для пациентов с диссеминированным РЖ характерен высокий уровень клональной амплификации FGFR2, а применение ингибиторов FGFR-1,2,3 тирозинкиназы (AZD4547) при комплексном лечении сопровождается увеличением частоты благоприятных исходов [141]. Многообещающими являются работы, связанные с клаудином 18.2 (CLDN18.2), определяемым в норме лишь в слизи-

стой оболочке желудка [142]. Экспрессия данного белка отмечается при злокачественных неоплазиях различной локализации, в том числе и при РЖ диффузного типа, формируя патологический комплекс CLDN18–ARHGAP26 [143]. По данным авторов, все патологические опухолевые процессы, ассоциированные с комплексом CLDN18–ARHGAP26, характеризовались высокой частотой местного и отдаленного метастазирования, с преимущественной распространенностью среди молодых пациентов [143]. В настоящее время разработан препарат IMAB362 (золбетуксимаб), являющийся химерным антителом IgG1, высокоспецифичным в отношении анти-CLDN18.2 терапии [144]. Исследование II фазы (MONO) продемонстрировало эффективность и безопасность IMAB362 в качестве монотерапии у пациентов с метастатическим, рефрактерным или рецидивным РЖ [145]. Среди 40 пациентов, получавших IMAB362 в дозе 600 мг/м², частота общего ответа достигала 10 %. В рандомизированном исследовании II фазы (FAST) отмечено, что IMAB362 в сочетании с системной химиотерапией I линии продемонстрировал клинически значимое преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с CLDN18.2-ассоциированным нерезектабельным РЖ [146]. Комбинация IMAB362 и ЕОХ значительно увеличила показатели безрецидивной (медиана – 7,9 vs 4,8 мес; HR 0,47; p=0,0001) и общей выживаемости (медиана – 13,3 vs 8,4 мес; HR 0,51; p<0,001) по сравнению с изолированным применением схемы ЕОХ [146]. Как упоминалось ранее, подтип MSI-H характеризуется частыми мутациями в нескольких генах (миссенс-мутации) и гиперметилированием (включая гиперметилирование на промоторе MLH1), которые способствуют усиленной экспрессии неопластических антигенов, что приводит к высокой инфильтрации опухолей CD8 и Т-клетками и соответствующей экспрессии иммунных контрольных точек [92, 93]. Поэтому FDA одобрило пембролизумаб и ниволумаб для пациентов с солидными опухолями MSI-H, включая первично-диссеминированный РЖ на основании положительного ответа в серии исследований [147, 148]. В работе TCGA также сообщалось, что амплификация гена *CD274* (кодирующего PD-L1) и гена *PDCD1LG2* (кодирующего PD-L2) часто наблюдалась у больных с ВЭБ при РЖ. Уже проведены единичные исследования, подтверждающие удовлетворительный противоопухолевый ответ у больных с первично-диссеминированным РЖ на фоне комбинации ВЭБ [149, 150].

Профилактическая гастрэктомия

Подгруппа пациентов с диффузным РЖ связана с наследственными синдромами, в частности с НДРЖ, из-за гетерозиготных герминогенных мутаций в гене E-кадгерин (E-cad, также известном как CDH1) [151]. Частота возникновения НДРЖ из-за мутации зародышевой линии *CDH1*

колеблется от 1 до 3 % [152]. Ген *CDH1* является геном-супрессором опухолей и расположен в 16q22.1 хромосоме [152]. Этот ген транскрибирует белок E-кадгерин, принадлежащий к семейству трансмембранных гликопротеинов – кадгеринов, чья функция заключается в клеточной адгезии с образованием организованных тканей путем создания комплексов с другим набором цитозольных белков, называемых катенинами [153]. Мутация *CDH1* и связанная с ним потеря белка E-кадгерина приводят к эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT), в результате которой клетка теряет межклеточные адгезивные способности. Онкогенезу способствуют генетические или эпигенетические изменения в E-кадгерине, приводящие к изменениям в адгезии эпителиальных клеток и клеточных структур с aberrантными стромальными взаимодействиями, а также с изменениями клеточной миграции и передачи сигналов [152, 153]. Средний возраст клинической манифестации НДРЖ составляет 37–38 лет и, как правило, протекает бессимптомно у большинства пациентов [74]. Гистологический анализ препаратов желудка после тотального профилактического удаления у *CDH1*-детерминированных пациентов выявил мультифокальные изолированные скопления неопластических перстневидных клеток у основания желез желудка под гистологически не измененной слизистой оболочкой [154]. Вот почему появление клинической симптоматики у больных НДРЖ проявляется при развитии первично-диссеминированного процесса, что объясняет позднюю диагностику, неблагоприятные результаты лечения и плохой прогноз общей выживаемости [154].

Отказ пациентов с НДРЖ от профилактических гастрэктомий требует проведения скрининговых программ диагностики РЖ согласно Кембриджскому протоколу, с 30 биопсиями от антрального отдела до дна желудка и области кардии, выполняемых ежегодно при ЭГДС [70, 74, 154, 155]. При возникновении проблем с инсuffляцией кислорода в полость желудка, свидетельствующих о ригидности его стенок, необходимо применять эндо-УЗИ или МСКТ с болюсным контрастированием для оценки дифференцировки слоев стенки желудка [154]. ПЭТ-КТ может быть применена для оценки поражения локорегионарных лимфатических узлов и инфильтрации стенок желудка, даже на ранних стадиях процесса [156].

Наличие интактной слизистой оболочки желудка, установленной на основании биопсий, полученных при ЭГДС, и других методов исследования, у больных с герминогенной мутацией *CDH1* не свидетельствует об отсутствии онкологического процесса. Несмотря на множественные отрицательные биопсии при ЭГДС, гистологическое исследование операционного материала у 45–60 % пациентов после профилактических гастрэктомий

свидетельствовало о наличии перстневидных клеток в подслизистом слое. Это явилось доказательством необходимости профилактических гастрэктомий у молодых пациентов с герминогенной мутацией *CDH1* [154]. При исследовании 174 удаленных препаратов было выявлено 23,4 % пациентов, зараженных НР при бессимптомном течении НДРЖ с предоперационной мультифокусной положительной биопсией, у 28,3 % больных выявлена мутация гена *CDH1*. Несмотря на наличие макроскопического поражения слизистой оболочки желудка, описанного при ЭГДС только у 11,7 % пациентов, при профилактической гастрэктомии инвазия слизистой оболочки перстневидными клетками выявлена в 87,9 % случаев [157]. Учитывая бессимптомный характер диффузного РЖ и неустойчивость роста опухолевых клеток, длительно пребывающих в «спящем режиме», доказано, что риск развития *CDH1*-позитивного НДРЖ к 20 годам составляет 1 % и увеличивается до 4 % к 30-летнему возрасту [67]. Оптимальный возраст для профилактической гастрэктомии индивидуален, однако большинство авторов рекомендуют выполнить операцию в период от 20 до 30 лет [66, 67, 74].

Удаление желудка может быть выполнено как срединным лапаротомным доступом, так и лапароскопическим и роботическим способами, выбор метода операции остается за оперирующим хирургом, а также зависит от оснащенности центра [158–160]. Как правило, после удаления желудка выполняется стандартный эзофагоэнтероанастомоз по Roux-en-Y (с или без тонкокишечного резервуара) [158–160]. Лимфодиссекция в объеме D1 рекомендована у больных с морфологически не подтвержденным РЖ в связи с возможным поражением опухолевым процессом регионарных лимфатических узлов лишь у 5 % оперируемых [161]. У молодых пациентов с подтвержденным инвазивным ранним РЖ на этапе предоперационной диагностики объем лимфодиссекции должен быть расширен до D2 [161].

Скрининг

Проблемой РЖ у молодых больных является отсутствие клинической симптоматики на этапе локализованного опухолевого процесса. Внедрение популяционного скрининга в некоторых азиатских странах с высокими показателями заболеваемости РЖ привело к более ранней диагностике [162, 163]. Нельзя не отметить, что рекомендуемые методы скрининга, возраст и интервалы варьируют. Существует лимитированный возрастной диапазон с первичной диагностикой от 40 лет и старше. Это объясняется тем, что повсеместное выполнение ЭГДС у больных до 40 лет является экономически неэффективным в связи с низкой частотой РЖ у молодых пациентов [164]. Так, например, Корейская национальная программа скрининга

рака желудка рекомендует выполнять ЭГДС раз в 2 года для людей в возрасте старше 40 лет [163]. Необходимо отметить, что в западных странах за последние 2 десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости РЖ у людей, в возрасте 30–39 лет [28–30]. Установлено, что генетические факторы были главной причиной поздней диагностики и неблагоприятных прогнозов лечения молодых больных РЖ [22–29]. Поэтому правильное и своевременное обследование является важным для этой возрастной группы. При сравнительной оценке результатов ЭГДС у молодых пациентов до 40 лет с клиническими проявлениями РЖ и без них установлено, что аденокарциномы высокой степени злокачественности с наличием перстневидных клеток реже выявляются при профилактических исследованиях у пациентов без клинических проявлений РЖ (29,5 %), чем у больных с типичной клинической картиной новообразования (78,3 %) [165]. Профилактические ЭГДС при раннем выявлении РЖ у молодых больных способствуют проведению радикальных эндоскопических оперативных вмешательств в 95,7 % случаев, тогда как у больных с клиническими проявлениями РЖ радикальные хирургические вмешательства удавалось выполнить только в 52,5 % ($p < 0,01$) [165]. Профилактические осмотры у молодых больных в возрасте до 40 лет без клинических проявлений РЖ способствуют не только возможности выполнения эндоскопических диссекций, но и улучшению отдаленных результатов лечения.

Заключение

Рак желудка у молодых больных характеризуется отсутствием клинических проявлений на ранних этапах заболевания, с преимущественной диагностикой опухолевого процесса на этапе местной распространенности или первичной диссеминации. Для них характерно превалирование диффузного типа аденокарциномы высокой степени злокачественности с/или без перстневидных клеток, с лимфоваскулярной и периневральной инвазией, которые являются неблагоприятными факторами прогноза. Для молодых пациентов с локализованным РЖ свойственно раннее поражение регионарных лимфоузлов, и, с учетом по-

вышенной агрессивности опухоли и возможного наличия генетических изменений, выполнение эндоскопического лечения у данной группы больных не может гарантировать удовлетворительных результатов лечения. Выявление заболевания и радикальная операция при раннем РЖ с адекватным объемом лимфодиссекции обеспечивают увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости. Стоит отметить, что пока не существует клинических рекомендаций по лечению РЖ в различных возрастных группах, и лечение больных молодого возраста основывается на стандартных международных консенсусах. Исходя из этого, больные РЖ cT1bcN0 стадии, при наличии неблагоприятных факторов прогноза, должны подвергаться максимальному объему хирургического лечения, с возможной адъювантной терапией после планового морфологического заключения, тогда как при местнораспространенном РЖ (cT2–4cN1–3) следует проводить периоперационную химиотерапию, включая схемы с таксанами (например, FLOT). Выбор тактики лечения первично-диссеминированного РЖ у больных молодого возраста широко обсуждается, регламентируется клиническими рекомендациями, а также протоколами, утвержденными в специализированных онкологических научных центрах. Профилактическая гастрэктомия является калечащей операцией, и решение о ее выполнении должно приниматься больным с участием мультидисциплинарной команды. Возможно, что *CDH1*-детерминированным больным НДРЖ, имеющим наследственный анамнез, могут быть рекомендованы профилактическая гастрэктомия либо динамическое ежегодное наблюдение в специализированных онкологических центрах при отказе от операции. Применение таргетной и иммунной терапии у больных молодого возраста при местнораспространенном и первично-диссеминированном РЖ, обусловленных неблагоприятной мутацией генов, является перспективным направлением, а повышение эффективности выявления генетических альтераций за счет молекулярно-генетического секвенирования в последующем расширит спектр возможностей лекарственной терапии для данной группы пациентов и больных РЖ в целом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bollschweiler E., Berth F., Baltin C., Mönig S., Hölscher A.H. Treatment of early gastric cancer in the Western World. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(19): 5672–8. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5672.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Llanos O., Butte J.M., Crovari F., Duarte I., Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg.* 2006; 30(1): 17–20. doi: 10.1007/s00268-005-7935-5.
4. Ang T.L., Fock K.M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J.* 2014; 55(12): 621–8. doi: 10.11622/smedj.2014174.
5. Kang Y.K., Yook J.H., Park Y.K., Lee J.S., Kim Y.W., Kim J.Y., Ryu M.H., Rha S.Y., Chung I.J., Kim I.H., Oh S.C., Park Y.S., Son T.,

- Jung M.R., Heo M.H., Kim H.K., Park C., Yoo C.H., Choi J.H., Zang D.Y., Jang Y.J., Sul J.Y., Kim J.G., Kim B.S., Beom S.H., Cho S.H., Ryu S.W., Kook M.C., Ryoo B.Y., Kim H.K., Yoo M.W., Lee N.S., Lee S.H., Kim G., Lee Y., Lee J.H., Noh S.H. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(26): 2903–13. doi: 10.1200/JCO.20.02914.
6. Ji J., Shen L., Li Z., Zhang X., Liang H., Xue Y., Wang Y., Zhou Z., Yu J., Chen L., Du Y., Li G., Xiao G., Wu D., Zhou Y., Dang C., He Y., Zhang Z., Sun Y., Li Y. Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: a Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial). *Ann Oncol* 2019; 30(s5): 851–934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.033.

7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pohl M., Stoecklmaier J., Folprecht G., Probst S., Prasn timer N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsmann M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Lohr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Guntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jager E., Kraus T., Monig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
8. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T., Fujii M., Nashimoto A., Furukawa H., Nakajima T., Ohashi Y., Imamura H., Higashino M., Yamamura Y., Kurita A., Arai K.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357(18): 1810–20. doi: 10.1056/NEJMoa072252. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1977.
9. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., Chung H.C., Park Y.K., Lee K.H., Lee K.W., Kim Y.H., Noh S.I., Cho J.Y., Mok Y.J., Kim Y.H., Ji J., Yeh T.S., Button P., Sirzén F., Noh S.H.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9813): 315–21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
10. Yoshida K., Koda Y., Kochi M., Ichikawa W., Kakeji Y., Sano T., Nagao N., Takahashi M., Takagane A., Watanabe T., Kaji M., Okitsu H., Nomura T., Matsui T., Yoshikawa T., Matsuyama J., Yamada M., Ito S., Takeuchi M., Fujii M. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15): 1296–304. doi: 10.1200/JCO.18.01138.
11. Kikuchi S., Kuroda S., Nishizaki M., Kagawa T., Kanzaki H., Kawahara Y., Kagawa S., Tanaka T., Okada H., Fujiwara T. Management of early gastric cancer that meet the indication for radical lymph node dissection following endoscopic resection: a retrospective cohort analysis. *BMC Surg*. 2017; 17(1): 72. doi: 10.1186/s12893-017-0268-0.
12. Kitano S., Shiraishi N., Uyama I., Sugihara K., Tanigawa N.; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*. 2007; 245(1): 68–72. doi: 10.1097/01.sla.0000225364.03133.f8.
13. Lee J.H., Yom C.K., Han H.S. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2009; 23(8): 1759–63. doi: 10.1007/s00464-008-0198-0.
14. Seto Y., Shimoyama S., Kitayama J., Mafune K., Kaminishi M., Aikou T., Arai K., Ohta K., Nashimoto A., Honda I., Yamagishi H., Yamamura Y. Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2001; 4(1): 34–8. doi: 10.1007/s101200100014.
15. Kurihara N., Kubota T., Otani Y., Ohgami M., Kumai K., Sugihara H., Kitajima M. Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg*. 1998; 85(6): 835–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00743.x.
16. Gotoda T., Sasako M., Ono H., Katai H., Sano T., Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg*. 2001; 88(3): 444–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2001.01725.x.
17. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33): 4387–93. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
18. Ramos-Santillan V., Friedmann P., Eskander M., Chuy J., Parides M., In H. The order of surgery and chemotherapy matters: Multimodality therapy and stage-specific differences in survival in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2023; 127(1): 56–65. doi: 10.1002/jso.27110.
19. Shen L., Shan Y.S., Hu H.M., Price T.J., Sirohi B., Yeh K.H., Yang Y.H., Sano T., Yang H.K., Zhang X., Park S.R., Fujii M., Kang Y.K., Chen L.T. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol*. 2013; 14(12): 535–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70436-4.
20. Lordick F., Siewert J.R. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*. 2005; 8(2): 78–85. doi: 10.1007/s10120-005-0321-z.
21. Sun F., Sun H., Mo X., Tang J., Liao Y., Wang S., Su Y., Ma H. Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: A period analysis from 1984 to 2013. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33(4): 837–46. doi: 10.1111/jgh.14024.
22. Hsieh F.J., Wang Y.C., Hsu J.T., Liu K.H., Yeh C.N. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol*. 2012; 105(3): 304–9. doi: 10.1002/jso.22084.
23. Rona K.A., Schwameis K., Zehetner J., Samak K., Green K., Samaan J., Sandhu K., Bildzukevicz N., Kathouda N., Lipham J.C. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol*. 2017; 115(4): 371–5. doi: 10.1002/jso.24533.
24. Takatsu Y., Hiki N., Nunobe S., Ohashi M., Honda M., Yamaguchi T., Nakajima T., Sano T. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 2016; 19(2): 472–8. doi: 10.1007/s10120-015-0484-1.
25. Chung H.W., Noh S.H., Lim J.B. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(2): 256–63. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.256.
26. Kulig J., Popiela T., Kolodziejczyk P., Sierzega M., Jedryś J., Szczepaniak A.M.; Polish Gastric Cancer Study Group. Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(1): 37–43. doi: 10.1007/s00423-007-0208-z.
27. Koea J.B., Karpeh M.S., Brennan M.F. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(5): 346–51. doi: 10.1007/s10434-000-0346-9.
28. Wu S.L., Zhang Y., Fu Y., Li J., Wang J.S. Gastric cancer incidence, mortality and burden in adolescents and young adults: a time-trend analysis and comparison among China, South Korea, Japan and the USA. *BMJ Open*. 2022; 12(7): 2022-061038. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061038.
29. Lifshitz F., Lifshitz J.Z. Obesity: the root causes of the obesity epidemic in the USA and now worldwide. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12(1): 17–34.
30. Medina-Franco H., Heslin M.J., Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(7): 515–9. doi: 10.1007/s10434-000-0515-x.
31. Cheng L., Chen S., Wu W., Kuo Z.C., Wei Z., Meng S., Chen C., Zhang C., He Y. Gastric cancer in young patients: a separate entity with aggressive features and poor prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(11): 2937–47. doi: 10.1007/s00432-020-03268-w.
32. Pühr H.C., Karner A., Taghizadeh H., Jomrich G., Schoppmann S.F., Preusser M., Ilhan-Mutlu A. Clinical characteristics and comparison of the outcome in young versus older patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(12): 3313–22. doi: 10.1007/s00432-020-03302-x.
33. Huang Q., Zheng X., Jiao Y., Lei Y., Li X., Bi F., Guo F., Wang G., Liu M. A Distinct Clinicopathological Feature and Prognosis of Young Gastric Cancer Patients Aged ≤45 Years Old. *Front Oncol*. 2021; 11: 10.3389/fonc.2021.674224.
34. Zhou L., Jiang Z., Gu W., Han S. STROBE-clinical characteristics and prognosis factors of gastric cancer in young patients aged ≤30 years. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(26): 2021-01097/MD.0000000000026336.
35. De B., Rhome R., Jairam V., Özbek U., Holcombe R.F., Buckstein M., Ang C. Gastric adenocarcinoma in young adult patients: patterns of care and survival in the United States. *Gastric Cancer*. 2018; 21(6): 889–99. doi: 10.1007/s10120-018-0826-x.
36. Zhao B., Mei D., Lv W., Lu H., Bao S., Lin J., Huang B. Clinicopathologic Features, Survival Outcome, and Prognostic Factors in Gastric Cancer Patients 18–40 Years of Age. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020; 9(4): 514–21. doi: 10.1089/jayao.2019.0162.
37. McNeer G. Cancer of the stomach in the young. *AJR*. 1941; 45: 537–50.
38. Ushimaru Y., Kurokawa Y., Takahashi T., Saito T., Yamashita K., Tanaka K., Makino T., Yamasaki M., Nakajima K., Mori M., Doki Y. Is Laparoscopic Gastrectomy More Advantageous for Elderly Patients Than for Young Patients with Resectable Advanced Gastric Cancer? *World J Surg*. 2020; 44(7): 2332–9. doi: 10.1007/s00268-020-05486-2.
39. Strong V.E., Russo A., Yoon S.S., Brennan M.F., Coit D.G., Zheng C.H., Li P., Huang C.M. Comparison of Young Patients with Gastric Cancer in the United States and China. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(13): 3964–71. doi: 10.1245/s10434-017-6073-2.
40. Smith A.W., Bellizzi K.M., Keegan T.H., Zebrack B., Chen V.W., Neale A.V., Hamilton A.S., Shnorhavorian M., Lynch C.F. Health-related quality of life of adolescent and young adult patients with cancer in the United States: the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience study. *J Clin Oncol*. 2013; 31(17): 2136–45. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3173.
41. Keegan T.H., Ries L.A., Barr R.D., Geiger A.M., Dahlke D.V., Pollock B.H., Bleyer W.A.; National Cancer Institute Next Steps for Adolescent and Young Adult Oncology Epidemiology Working Group. Comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. *Cancer*. 2016; 122(7): 1009–16. doi: 10.1002/cncr.29869.

42. Parsons H.M., Harlan L.C., Lynch C.F., Hamilton A.S., Wu X.C., Kato I., Schwartz S.M., Smith A.W., Keel G., Keegan T.H. Impact of cancer on work and education among adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(19): 2393–400. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6333.
43. Dyussenbayev A. Age Periods of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal.* 2017; 4(6). <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
44. Henson D.E., Dittus C., Younes M., Nguyen H., Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128(7): 765–70. doi: 10.5858/2004-128-765-DTITIA.
45. Wu-Williams A.H., Yu M.C., Mack T.M. Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res.* 1990; 50(9): 2569–76.
46. Song M., Choi J.Y., Yang J.J., Sung H., Lee Y., Lee H.W., Kong S.H., Lee H.J., Kim H.H., Kim S.G., Yang H.K., Kang D. Obesity at adolescence and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2015; 26(2): 247–56. doi: 10.1007/s10552-014-0506-z.
47. Banks M., Graham D., Jansen M., Gotoda T., Coda S., di Pietro M., Uedo N., Bhandari P., Pritchard D.M., Kuipers E.J., Rodriguez-Justo M., Novelli M.R., Ragnuth K., Shepherd N., Dinis-Ribeiro M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545–75. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318126.
48. Yan Z.P., Xu T.T., An Z.T., Hu Y., Chen W.Z., Ma J.X. Effects of Jianpi Yiqi formula on expression of PI3K-Akt signaling pathway in gastric tissue of rats with chronic atrophic gastritis. *J Trad Chin Med Pharm.* 2019; 34(10): 4800–4.
49. Lahner E., Conti L., Annibale B., Corleto V.D. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(8): 38. doi: 10.1007/s11894-020-00775-1.
50. Ajani J.A., Lee J., Sano T., Janjigian Y.Y., Fan D., Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.36.
51. Moss S.F. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 3(2): 183–91. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.001.
52. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 659–72. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.026.
53. Pisanu A., Podda M., Cois A., Ucheddu A. Gastric cancer in the young: is it a different clinical entity? A retrospective cohort study. *Gastroenterol Res Pract.* doi: 10.1155/2014/125038.
54. Koshida Y., Koizumi W., Sasabe M., Katoh Y., Okayasu I. Association of *Helicobacter pylori*-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients: histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases. *Histopathology.* 2000; 37(2): 124–30. doi: 10.1046/j.1365-2559.2000.00948.x.
55. Hirahashi M., Yao T., Matsumoto T., Nishiyama K., Oya M., Iida M., Tsuneyoshi M. Intramucosal gastric adenocarcinoma of poorly differentiated type in the young is characterized by *Helicobacter pylori* infection and antral lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol.* 2007; 20(1): 29–34. doi: 10.1038/modpathol.3800714.
56. Kono Y., Kanazaki H., Tsuzuki T., Takatani M., Nasu J., Kawai D., Takenaka R., Tanaka T., Iwamura M., Kawano S., Kawahara Y., Fujiwara T., Okada H. A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *J Gastroenterol.* 2019; 54(5): 419–26. doi: 10.1007/s00535-018-1525-4.
57. Tatemichi M., Sasazuki S., Inoue M., Tsugane S.; Japan Public Health Center Study Group. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested case-control study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncol.* 2008; 47(3): 360–5. doi: 10.1080/02841860701843035.
58. *Cancer Registry and Statistics.* Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan.
59. Peleteiro B., Bastos A., Ferro A., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(8): 1698–709. doi: 10.1007/s10620-014-3063-0. Erratum in: *Dig Dis Sci.* 2015; 60(9): 2849.
60. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015; 351. doi: 10.1136/bmj.h3867. Erratum in: *BMJ.* 2015; 351.
61. Chen J.N., He D., Tang F., Shao C.K. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46(4): 262–71. doi: 10.1097/MCG.0b013e318249c4b8.
62. Moore A., Hikri E., Goshen-Lago T., Barkan T., Morgenstern S., Brook E., Maderer A., Roth W., Gordon N., Kashtan H., Brenner B., Moehler M., Aharon I.B. Young-onset gastric cancer and Epstein-Barr Virus (EBV) - a major player in the pathogenesis? *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 34. doi: 10.1186/s12885-020-6517-0.
63. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 60–70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
64. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P., Shulkes A., Grimpen F., Clouston A., Moore D., Cullen D., Ormonde D., Mounkley D., Wen X., Lindor N., Carneiro F., Huntsman D.G., Chenevix-Trench G., Suthers G.K. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012; 61(5): 774–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Erratum in: *Gut.* 2012; 61(9): 1305.
65. Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T., Yokota J., Wiesner G.L., Powell S.M., Lewis F.R., Huntsman D.G., Pharoah P.D., Jankowski J.A., MacLeod P., Vogelsang H., Keller G., Park K.G., Richards F.M., Maher E.R., Gayther S.A., Oliveira C., Grehan N., Wight D., Seruca R., Roviello F., Ponder B.A., Jackson C.E. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999; 36(12): 873–80.
66. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Santos T.A., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveira C., Pharoah P.D., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 23–32. doi: 10.1001/jamaoncol.2014.168. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 110.
67. Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001; 121(6): 1348–53. doi: 10.1053/gast.2001.29611.
68. Kaurah P., MacMillan A., Boyd N., Senz J., De Luca A., Chun N., Suriano G., Zaor S., Van Manen L., Gilpin C., Nikkel S., Connolly-Wilson M., Weissman S., Rubinstein W.S., Sebold C., Greenstein R., Stroop J., Yim D., Panzini B., McKinnon W., Greenblatt M., Wirtzfeld D., Fontaine D., Coit D., Yoon S., Chung D., Lauwers G., Pizzuti A., Vaccaro C., Redal M.A., Oliveira C., Tischkowitz M., Olschwang S., Gallinger S., Lynch H., Green J., Ford J., Pharoah P., Fernandez B., Huntsman D. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007; 297(21): 2360–72. doi: 10.1001/jama.297.21.2360.
69. Pandalai P.K., Lauwers G.Y., Chung D.C., Patel D., Yoon S.S. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery.* 2011; 149(3): 347–55. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.005.
70. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Ragnuth K., Van Krieken J.H., Dwerthyhouse S., Caldas C.; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010; 47(7): 436–44. doi: 10.1136/jmg.2009.074237. Erratum in: *J Med Genet.* 2011; 48(3): 216. Van Krieken, Nicola [corrected to Van Krieken, Nicola C].
71. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol.* 2006; 14(1): 21–33. doi: 10.1177/106689690601400105.
72. Yamamoto E., Suzuki H., Takamaru H., Yamamoto H., Toyota M., Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion.* 2011; 83(4): 241–9. doi: 10.1159/000320453.
73. Blair V.R., McLeod M., Carneiro F., Coit D.G., D'Addario J.L., van Dieren J.M., Harris K.L., Hoogerbrugge N., Oliveira C., van der Post R.S., Arnold J., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Boussioutas A., Cats A., Charlton A., Schreiber K.E.C., Davis J.L., Pietro M.D., Fitzgerald R.C., Ford J.M., Gamet K., Gullo I., Hardwick R.H., Huntsman D.G., Kaurah P., Kupfer S.S., Latchford A., Mansfield P.F., Nakajima T., Parry S., Rossaak J., Sugimura H., Švrček M., Tischkowitz M., Ushijima T., Yamada H., Yang H.K., Clayton A., Figueiredo J., Paringatai K., Seruca R., Bougen-Zhukov N., Brew T., Busija S., Carneiro P., DeGregorio L., Fisher H., Gardner E., Godwin T.D., Holm K.N., Humar B., Lintott C.J., Monroe E.C., Muller M.D., Norero E., Nouri Y., Paredes J., Sanches J.M., Schulpen E., Ribeiro A.S., Sporle A., Whitworth J., Zhang L., Reeve A.E., Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): 386–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
74. van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N., Caldas C., Schreiber K.E., Hardwick R.H., Ausems M.G., Bardram L., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Blair V., Bleiker E., Boussioutas A., Cats A., Coit D., DeGregorio L., Figueiredo J., Ford J.M., Heijkoop E., Hermens R., Humar B., Kaurah P., Keller G., Lai J., Ligtnerberg M.J., O'Donovan M., Oliveira C., Pinheiro H., Ragnuth K., Rasenberg E., Richardson S., Roviello F., Schackert H., Seruca R., Taylor A., Ter Huurne A., Tischkowitz M., Joe S.T., van Dijk B., van Grieken N.C., van Hillegeersberg R., van Sandick J.W., Vehof R., van Krieken J.H., Fitzgerald R.C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015; 52(6): 361–74. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103094.

75. Yanaru-Fujisawa R., Nakamura S., Moriyama T., Esaki M., Tsuchigame T., Gushima M., Hirahashi M., Nagai E., Matsumoto T., Kitazono T. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut*. 2012; 61(7): 1103–4. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301384.
76. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P., Shulkes A., Grimpén F., Clouston A., Moore D., Cullen D., Ormonde D., Mounkley D., Wen X., Lindor N., Carneiro F., Huntsman D.G., Chenevix-Trench G., Suthers G.K. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012; 61(5): 774–9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Erratum in: *Gut*. 2012; 61(9): 1305.
77. Corso G., Roncalli F., Marrelli D., Carneiro F., Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int*. 2013. doi: 10.1155/2013/385132.
78. Howe J.R., Mitros F.A., Summers R.W. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5(8): 751–6. doi: 10.1007/BF02303487.
79. van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W., Lemmens V.E., Kuipers E.J., Mathus-Vliegen E.M., van Leerdam M.E. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011; 60(2): 141–7. doi: 10.1136/gut.2010.223750.
80. Masciari S., Dewanwala A., Stoffel E.M., Lauwers G.Y., Zheng H., Achatz M.I., Riegert-Johnson D., Foretova L., Silva E.M., Digianni L., Verselis S.J., Schneider K., Li F.P., Fraumeni J., Garber J.E., Syngal S. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011; 13(7): 651–7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6.
81. Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B., Eisinger F., Hutter P., Olschwang S. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) – update 2012. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21(1). doi: 10.1038/ejhg.2012.164.
82. Capelle L.G., Van Grieken N.C., Lingsma H.F., Steyerberg E.W., Klokman W.J., Bruno M.J., Vasen H.F., Kuipers E.J. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 487–92. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051.
83. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A., Friend S.H. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250(4985): 1233–8. doi: 10.1126/science.1978757. Erratum in: *Science*. 1993; 259(5097): 878.
84. Olivier M., Eeles R., Hollstein M., Khan M.A., Harris C.C., Hainaut P. The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat*. 2002; 19(6): 607–14. doi: 10.1002/humu.10081.
85. Masciari S., Dewanwala A., Stoffel E.M., Lauwers G.Y., Zheng H., Achatz M.I., Riegert-Johnson D., Foretova L., Silva E.M., Digianni L., Verselis S.J., Schneider K., Li F.P., Fraumeni J., Garber J.E., Syngal S. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med*. 2011; 13(7): 651–7. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821628b6.
86. Lipton L., Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006; 5(3): 221–6. doi: 10.1007/s10689-005-5673-3.
87. Vasen H.F., Möslein G., Alonso A., Aretz S., Bernstein I., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Engel C., Frayling I., Friedl W., Hes F.J., Hodgson S., Järvinen H., Mecklin J.P., Möller P., Myrthö T., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R., Clark S.K., de Leon M.P., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008; 57(5): 704–13. doi: 10.1136/gut.2007.136127.
88. Utsunomiya J., Gocho H., Miyayama T., Hamaguchi E., Kashimura A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J*. 1975; 136(2): 71–82.
89. van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M., Kuipers E.J., Steyerberg E.W., van Leerdam M.E. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(6): 1258–64. doi: 10.1038/ajg.2009.725.
90. Allen B.A., Terdiman J.P. Hereditary polyposis syndromes and hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17(2): 237–58. doi: 10.1016/s1521-6918(02)00149-x.
91. Zhou F., Xu Y., Shi J., Lan X., Zou X., Wang L., Huang Q. Expression profile of E-cadherin, estrogen receptors, and P53 in early-onset gastric cancers. *Cancer Med*. 2016; 5(12): 3403–11. doi: 10.1002/cam4.931.
92. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014; 513(7517): 202–9. doi: 10.1038/nature13480.
93. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., Ye X.S., Do I.G., Liu S., Gong L., Fu J., Jin J.G., Choi M.G., Sohn T.S., Lee J.H., Bae J.M., Kim S.T., Park S.H., Sohn I., Jung S.H., Tan P., Chen R., Hardwick J., Kang W.K., Ayers M., Hongye D., Reinhard C., Loboda A., Kim S., Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015; 21(5): 449–56. doi: 10.1038/nm.3850.
94. Danishevich A.M., Posphehova N.I., Stroganova A.M., Golovina D.A., Nikulin M.P., Kalinin A.E., Nikolaev S.E., Stiliadi I.S., Lyubchenko L.N. [Landscape of KRAS, BRAF, and PIK3CA Mutations and Clinical Features of EBV-Associated and Microsatellite Unstable Gastric Cancer]. *Mol Biol (Mosk)*. 2023; 57(1): 71–84. (in Russian). doi: 10.31857/S0026898423010044.
95. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014; 17(1): 26–33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.
96. Marrelli D., Pinto E., De Stefano A., Farnetani M., Garosi L., Roviello F. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg*. 2001; 181(1): 16–9. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00549-3.
97. Song Y.X., Huang X.Z., Gao P., Sun J.X., Chen X.W., Yang Y.C., Zhang C., Liu H.P., Wang H.C., Wang Z.N. Clinicopathologic and Prognostic Value of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2015. doi: 10.1155/2015/549843.
98. Kono K., Amemiya H., Sekikawa T., Iizuka H., Takahashi A., Fujii H., Matsumoto Y. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg*. 2002; 19(5): 359–65. doi: 10.1159/000065838.
99. Matsuoaka T., Yashiro M. The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2014; 6(3): 1441–63. doi: 10.3390/cancers6031441.
100. Lee H.E., Kim M.A., Lee H.S., Jung E.J., Yang H.K., Lee B.L., Bang Y.J., Kim W.H. MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome. *Br J Cancer*. 2012; 107(2): 325–33. doi: 10.1038/bjc.2012.237.
101. Oki E., Zhao Y., Yoshida R., Egashira A., Ohgaki K., Morita M., Kakeji Y., Maehara Y. The difference in p53 mutations between cancers of the upper and lower gastrointestinal tract. *Digestion*. 2009; 79s1: 33–9. doi: 10.1159/000167864.
102. Park S., Lee J., Kim Y.H., Park J., Shin J.W., Nam S. Clinical Relevance and Molecular Phenotypes in Gastric Cancer, of TP53 Mutations and Gene Expressions, in Combination With Other Gene Mutations. *Sci Rep*. 2016; 6. doi: 10.1038/srep34822.
103. Amé J.C., Spenlehauer C., de Murcia G. The PARP superfamily. *Bioessays*. 2004; 26(8): 882–93. doi: 10.1002/bies.20085.
104. D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G.G. Poly(ADP-ribosylation) reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J*. 1999; 342: 249–68.
105. Zhang Q.W., Liu L., Chen R., Wei Y.Q., Li P., Shi H.S., Zhao Y.W. Matrix metalloproteinase-9 as a prognostic factor in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(6): 2903–8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2903.
106. An J.Y., Baik Y.H., Choi M.G., Noh J.H., Sohn T.S., Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg*. 2007; 246(5): 749–53. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f3fb7.
107. Roviello F., Rossi S., Marrelli D., Pedrazzani C., Corso G., Vindigni C., Morgagni P., Saragani L., de Manzoni G., Tomezzoli A. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol*. 2006; 94(4): 275–80; discussion 274. doi: 10.1002/jso.20566.
108. Ji T., Zhou F., Wang J., Zi L. Risk factors for lymph node metastasis of early gastric cancers in patients younger than 40. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(37). doi: 10.1097/MD.0000000000000784.
109. Smith D.D., Schwarz R.R., Schwarz R.E. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol*. 2005; 23(28): 7114–24. doi: 10.1200/JCO.2005.14.621.
110. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023; 26(1): 1–25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8.
111. Petrillo A., Pompella L., Tirino G., Pappalardo A., Laterza M.M., Caterino M., Orditura M., Ciardiello F., Lieto E., Galizia G., Castoro C., De Vita F. Perioperative Treatment in Resectable Gastric Cancer: Current Perspectives and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(3): 399. doi: 10.3390/cancers11030399.
112. Al-Batran S.E., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H.G., Haag G.M., Luley K.B., Schmigel W.H., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Thuss-Patience P.C., Fischbach W., Trojan J., Koenigsmann M., Pauligk C., Goetze T.O., Jaeger E., Meiler J., Schuler M.H., Hofheinz R. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35(s15).
113. Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H., Haag G.M., Luley K., Folprecht G., Probst S., Thuss-Patience P., Trojan J., Koenigsmann M., Lindig U., Pohl M., Kasper S., Möhler M.,

- Goetze T., Schuler M., Jaeger E., Hofheinz R.D. Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: Updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). *Ann. Oncol.* 2017; 28s5. doi: 10.1093/annonc/mdx440.019.
114. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G., Kulikov E., Hill J., Lehle M., Rüschoff J., Kang Y.K.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687–97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet.* 2010; 376(9749): 1302.
115. Kim W.H., Gomez-Izquierdo L., Vilardell F., Chu K.M., Soucy G., Dos Santos L.V., Monges G., Viale G., Brito M.J., Osborne S., Noë J., Du X. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018; 26(4): 239–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000423.
116. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M., Sun W., Jalal S.I., Shah M.A., Metges J.P., Garrido M., Golan T., Mandala M., Wainberg Z.A., Catenacci D.V., Ohtsu A., Shitara K., Geva R., Bleeker J., Ko A.H., Ku G., Philip P., Enzinger P.C., Bang Y.J., Levitan D., Wang J., Rosales M., Dalal R.P., Yoon H.H. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(5). doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 579.
117. Thomassen L., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., Luyer M.D., Bosscha K., Nienhuijs S.W., Lemmens V.E., de Hingh I.H. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014; 134(3): 622–8. doi: 10.1002/ijc.28373.
118. Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008; 44(17): 2546–54. doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.038.
119. Van der Speeten K., Stuart O.A., Sugarbaker P.H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol.* 2009; 6(1): 72–81. doi: 10.2174/157016309787581084.
120. Yan T.D., Deraco M., Baratti D., Kusamura S., Elias D., Glehen O., Gilly F.N., Levine E.A., Shen P., Mohamed F., Moran B.J., Morris D.L., Chua T.C., Piso P., Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6237–42. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9640.
121. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., Baratti D., Deraco M., Elias D., Sardi A., Liaw W., Yan T.D., Barrios P., Gómez Portilla A., de Hingh I.H., Ceelen W.P., Pelz J.O., Piso P., González-Moreno S., Van Der Speeten K., Morris D.L. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30(20): 2449–56. doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
122. Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., Zoetmulder F.A. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(20): 3737–43. doi: 10.1200/JCO.2003.04.187.
123. Koga S., Hamazoe R., Maeta M., Shimizu N., Murakami A., Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer.* 1988; 61(2): 232–7. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cncr2820610205>3.0.co;2-u.
124. Yarema R., Mielko J., Fetsych T., Ohorchak M., Skorzevska M., Rawicz-Pruszyński K., Mashukov A., Maksimovsky V., Jastrzębski T., Polkowski W., Gyrya P., Kovalchuk Y., Safyan V., Karelina I., Kopetskiy V., Kolesnik O., Kondratskiy Y., Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Med.* 2019; 8(6): 2877–85. doi: 10.1002/cam4.2204.
125. Beeharay M.K., Zhu Z.L., Liu W.T., Yao X.X., Yan M., Zhu Z.G. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 932. doi: 10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1256.
126. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2021; 12(s1): 5–17. doi: 10.21037/jgo-20-129.
127. Fujimoto S., Shrestha R.D., Kokubun M., Ohta M., Takahashi M., Kobayashi K., Kiuchi S., Okui K., Miyoshi T., Arimizu N., Takamizawa H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg.* 1988; 208(1): 36–41. doi: 10.1097/0000658-198807000-00005.
128. Prabhu A., Mishra D., Brandl A., Yonemura Y. Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis-A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
129. Chia C.S., You B., Decullier E., Vaudoyer D., Lorimier G., Aboud K., Bereder J.M., Arvieux C., Boschetti G., Glehen O.; BIG RENAPE Group. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(6): 1971–9. doi: 10.1245/s10434-015-5081-3.
130. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., Tsugawa K., Fushida S., Miyazaki I., Tanaka M., Endou Y., Sasaki T. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery.* 1996; 119(4): 437–44. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80145-0.
131. Glehen O., Schreiber V., Cotte E., Sayag-Beaujeard A.C., Osinsky D., Freyer G., François Y., Vignal J., Gilly F.N. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg.* 2004; 139(1): 20–6. doi: 10.1001/archsurg.139.1.20.
132. Hall J.J., Loggie B.W., Shen P., Beamer S., Douglas Case L., McQuellon R., Geisinger K.R., Levine E.A. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(4): 454–63. doi: 10.1016/j.gassur.2003.12.014.
133. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., Decullier E., Pocard M., Meunier B., Bereder J.M., Aboud K., Marchal F., Quenet F., Goere D., Msika S., Arvieux C., Pirro N., Wernert R., Rat P., Gagnière J., Lefevre J.H., Courvoisier T., Kianmanesh R., Vaudoyer D., Rivoire M., Meus P., Passot G., Glehen O.; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTOCHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(23): 2028–40. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
134. Rau B., Brandl A., Piso P., Pelz J., Busch P., Demtröder C., Schüle S., Schlitt H.J., Roitman M., Tepel J., Sulkowski U., Uzunoglu F., Hünnerbein M., Hörbelt R., Ströhlein M., Beckert S., Königsrainer I., Königsrainer A.; Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StUDoQ/Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020; 23(1): 11–22. doi: 10.1007/s10120-019-00978-0.
135. Alberto M., Brandl A., Garg P.K., Gül-Klein S., Dahlmann M., Stein U., Rau B. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy and its effect on gastric-cancer-derived peritoneal metastases: an overview. *Clin Exp Metastasis.* 2019; 36(1): 1–14. doi: 10.1007/s10585-019-09955-4.
136. Solass W., Kerb R., Mürdter T., Giger-Pabst U., Strumberg D., Tempfer C., Zieren J., Schwab M., Raymond M.A. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(2): 553–9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1.
137. Ayami M., Gagniere J., Sgarbura O., Cabelguenne D., Ville-neuve L., Pezet D., Quenet F., Glehen O., Bakrin N., Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(11): 2178–83. doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.010.
138. Di Giorgio A., Schena C.A., El Halabieh M.A., Abatini C., Vita E., Strippoli A., Inzani F., Rodolfino E., Romanò B., Pacelli F., Rotolo S. Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): A bidirectional approach for gastric cancer peritoneal metastasis. *Surg Oncol.* 2020; 34: 270–5. doi: 10.1016/j.suronc.2020.05.006.
139. Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Внутрив брюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(4): 49–58. [Khomyakov V.M., Ryabov A.B., Kolobaev I.V., Bolotina L.V., Utkina A.B., Sobolev D.D., Kuznetsova O.S., Kaprin A.D. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy combined with system chemotherapy – a new approach to treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(4): 49–58. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.
140. Chung H.C., Bang Y.J., Fuchs C., Qin S.K., Satoh T., Shitara K., Tabernero J., Van Cutsem E., Alsina M., Cao Z.A., Lu J., Bhagia P., Shih C.S., Janjigian Y.Y. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol.* 2021; 17(5): 491–501. doi: 10.2217/fon-2020-0737.
141. Pearson A., Smyth E., Babina I.S., Herrera-Abreu M.T., Tarazona N., Peckitt C., Kilgour E., Smith N.R., Geh C., Rooney C., Cutts R.,

- Campbell J., Ning J., Fenwick K., Swain A., Brown G., Chua S., Thomas A., Johnston S.R.D., Ajaz M., Sumpter K., Gillbanks A., Watkins D., Chau I., Popat S., Cunningham D., Turner N.C. High-Level Clonal FGFR Amplification and Response to FGFR Inhibition in a Translational Clinical Trial. *Cancer Discov.* 2016; 6(8): 838–51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1246.
142. Sahin U., Koslowski M., Dhaene K., Usener D., Brandenburg G., Seitz G., Huber C., Türeci O. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(23): 7624–34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547.
143. Tanaka A., Ishikawa S., Ushiku T., Yamazawa S., Katoh H., Hayashi A., Kunita A., Fukayama M. Frequent CLDN18-ARHGAP fusion in highly metastatic diffuse-type gastric cancer with relatively early onset. *Oncotarget.* 2018; 9(50): 29336–50. doi: 10.18632/oncotarget.25464.
144. Singh P., Toom S., Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as a new targeted therapy for advanced gastric cancer. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 105. doi: 10.1186/s13045-017-0473-4.
145. Trarbach T., Schuler M., Zvirbulis Z., Lordick F., Krilova A., Helbig U., Schulze-Bergkamen H., Thuss-Patience P.C., Wicher G., Schmigel W., Bauer S., Müller C., Al-Batran S., Huber C., Maurus D., Kühnle M., Sahin U., Türeci O. Efficacy and safety of multiple doses of IMAB362 in patients with advanced gastroesophageal cancer: results of a phase II study. *Ann Oncol.* 2014; 25(s4): 210–53. doi: 10.1093/annonc/mdl334.21.
146. Al-Batran S.E., Schuler M.H., Zvirbulis Z., Manikhas G., Lordick F., Rusyn A., Vymnyk Yu., Vymnychenko I., Fadeeva N., Nechaeva M., Dudov A., Gotovkin E., Pecheniy A., Bazin I., Bondarenko I., Melichar B., Mueller C., Huber C., Türeci O., Sahin U. FAST: An international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34. doi: 10.1200/JCO.2016.34.18. suppl.LBA4001.
147. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H., Fornaro L., Olesiński T., Caglevic C., Chung H.C., Muro K., Goekkurt E., Mansoor V., McDermott R.S., Shacham-Shmueli E., Chen X., Mayo C., Kang S.P., Ohtsu A., Fuchs C.S.; KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123–33. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
148. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Peltola K., Jaeger D., Evans J., de Braud F., Chau I., Harbison C.T., Dorange C., Tschaike M., Le D.T. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2836–44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2019; 37(5): 443.
149. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Lee H., Choi M., Talasz A., Kang P.S., Cheng J., Loboda A., Lee J., Kang W.K. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 2018; 24(9): 1449–58. doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.
150. Panda A., Mehner J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., Kane M., Sokol L., Stein M.N., Poplin E., Rodriguez-Rodriguez L., Silk A.W., Aisner J., Chan N., Malhotra J., Frankel M., Kaufman H.L., Ali S., Ross J.S., White E.P., Bhanot G., Ganesan S. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(3): 316–20. doi: 10.1093/jnci/djx213.
151. 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; 392(6674): 402–5. doi: 10.1038/32918.
152. Gayther S.A., Gorringe K.L., Ramus S.J., Huntsman D., Roviello F., Grehan N., Machado J.C., Pinto E., Seruca R., Halling K., MacLeod P., Powell S.M., Jackson C.E., Ponder B.A., Caldas C. Identification of germline E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res.* 1998; 58(18): 4086–9.
153. Corso G., Intra M., Trentin C., Veronesi P., Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer.* 2016; 15(2): 215–9. doi: 10.1007/s10689-016-9869-5.
154. Kumar S., Long J.M., Ginsberg G.G., Katona B.W. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(23): 2878–86. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2878.
155. Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(2): 223–62. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
156. van Kouwen M.C., Drenth J.P., Oyen W.J., de Bruin J.H., Ligtenberg M.J., Bonenkamp J.J., van Krieken J.H., Nagengast F.M. [18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(19): 6456–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0599.
157. Rocha J.P., Gullo I., Wen X., Devezas V., Baptista M., Oliveira C., Carneiro F. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology.* 2018; 73(6): 878–86. doi: 10.1111/his.13715.
158. Lewis F.R., Mellinger J.D., Hayashi A., Lorelli D., Monaghan K.G., Carneiro F., Huntsman D.G., Jackson C.E., Caldas C. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery.* 2001; 130(4): 612–7. doi: 10.1067/msy.2001.117099.
159. Hackenson D., Edelman D.A., McGuire T., Weaver D.W., Weber J.D. Prophylactic laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer: a case series in a single family. *JSLs.* 2010; 14(3): 348–52. doi: 10.4293/108680810X12924466007449.
160. Haverkamp L., van der Sluis P.C., Ausems M.G., van der Horst S., Siersema P.D., Ruurda J.P., Offerhaus G.J., van Hillegersberg R. Prophylactic Laparoscopic Total Gastrectomy with Jejunal Pouch Reconstruction in Patients Carrying a CDH1 Germline Mutation. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(12): 2120–5. doi: 10.1007/s11605-015-2963-4.
161. Pantelis D., Hüneburg R., Adam R., Holzapfel S., Gevensleben H., Nattermann J., Strassburg C.P., Aretz S., Kalff J.C. Prophylactic total gastrectomy in the management of hereditary tumor syndromes. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(12): 1825–33. doi: 10.1007/s00384-016-2656-9.
162. Pisani P., Oliver W.E., Parkin D.M., Alvarez N., Vivas J. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer.* 1994; 69(6): 1102–5. doi: 10.1038/bjc.1994.216.
163. Park H.A., Nam S.Y., Lee S.K., Kim S.G., Shim K.N., Park S.M., Lee S.Y., Han H.S., Shin Y.M., Kim K.M., Lee K.J., Lee T.Y., Choi I.J., Hong S.S., Kim J.W., Lee Y.J., Kim S.Y., Kim Y., Lee W.C., Chung I.K. The Korean guideline for gastric cancer screening. *J Korean Med Assoc.* 2015; 58(5): 373. doi: 10.5124/jkma.2015.58.5.373.
164. Chang H.S., Park E.C., Chung W., Nam C.M., Choi K.S., Cho E., Cho W.H. Comparing endoscopy and upper gastrointestinal X-ray for gastric cancer screening in South Korea: a cost-utility analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(6): 2721–8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.6.2721.
165. Moon H.H., Kang H.W., Koh S.J., Kim J.W., Shin C.M. Clinicopathological Characteristics of Asymptomatic Young Patients with Gastric Cancer Detected during a Health Checkup. *Korean J Gastroenterol.* 2019; 74(5): 281–90. doi: 10.4166/kjg.2019.74.5.281.

Поступила/Received 17.11.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 28.11.2023

Принята к публикации/Accepted 11.12.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пугов Дмитрий Михайлович, хирург-онколог 2-го онкологического отделения (абдоминальной онкологии), ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ (Москва, Россия). E-mail: dima.pugov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4941-973X.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); заместитель генерального директора по хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пугаев Дмитрий Михайлович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи.

Любченко Людмила Николаевна: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Рябов Андрей Борисович: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Любченко Л.Н. (доктор медицинских наук, профессор) и Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry M. Pugaev, MD, surgical oncologist (oncosurgery department No 2), Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow City Health Department (Moscow, Russia). E-mail: dima.pugaev@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4941-973X

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia).

Andrey B. Ryabov, MD, DSc, Head of the Department of Thoracoabdominal Cancer Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Deputy General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 56879929500. Researcher ID (WOS): E-8515-2018. ORCID: 0000-0002-1037-2364.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry M. Pugaev: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content, writing of the manuscript.

Liudmila N. Lyubchenko: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey B. Ryabov: study conception and design, study coordination, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: analysis of scientific work, scientific management.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Lyubchenko L.N. and prof. Kaprin A.D. are members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.