УДК 57.089

Коллекция образцов опухолевых, условно-здоровых тканей и образцов крови больных раком желудка в биобанке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России – ресурс для потенциальных молекулярно-генетических исследований

Гненная Н.В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Межевова И.В., Чембарова Т.В., Тимофеева С. В., Новикова И. А., Колесников Е.Н., Геворкян Ю.А., Лаптева Т.О.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону, Россия ngnennaya@inbox.ru

DOI:10.18522/2308-9709-2022-42-3

Аннотация

Рак желудка (РЖ) во всем мире является одним из самых распространенных видов этого заболевания. Из-за его запоздалой диагностики, а также высокой гетерогенности данного заболевания, прогноз для пациентов на сегодняшний день остается неудовлетворительным. Поэтому очень важно проводить молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск новых биомаркеров – предикторов заболевания, которые позволят не только изменить подход к скринингу РЖ, но также предсказывать чувствительность пациентов и прогноз при раке желудка.

С целью проведения потенциальных молекулярно-генетических исследований, на базе биобанка ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России была сформирована коллекция образцов опухолевых и условно-здоровых тканей, а также образцов крови, полученных от больных РЖ,

получавших лечение в центре. В период с января 2021 по сентябрь 2022 год был произведен забор 692 образцов опухолевых и условно-здоровых тканей, а также 318 образцов крови от 173 пациентов. Средний возраст пациентов на момент забора материала составил 62,3±0,79 года. Образцы помещены в криохранилище биобанка для долгосрочного хранения при температуре -196°С. Информация о пациентах, а также вся клиническая информация хранится в деперсонализированном виде.

Имеющаяся коллекция образцов опухолевого материала, а также образцов крови пациентов с РЖ, в сочетании с клинической информацией, ассоциированной с имеющимися образцами, является ценным ресурсом для фундаментальных исследований.

Ключевые слова: рак желудка; биобанкирование; биомаркеры; онкология; молекулярная онкология, биоматериал.

Collection of samples of tumor, healthy tissues and blood samples of patients with gastric cancer in the biobank of the National Medical Research Center for Oncology - a resource for potential molecular genetic studies

Gnennaya N.V., Filippova S. Yu., Sitkovskaya A.O., Mezhevova I.V., Chembarova T.V., Timofeeva S. V., Novikova I.A., Kolesnikov E.N., Gevorkyan Yu. A., Lapteva T.O.

National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Russian Federation, Rostov-on-Don; ngnennaya@inbox.ru

DOI:10.18522/2308-9709-2022-42-3

Abstract

Гненная Н.В., Филиппова С. Ю., Ситковская А. О., Межевова И.В., Чембарова Т.В., Тимофеева С. В., Новикова И. А., Колесников Е.Н., Геворкян Ю.А., Лаптева Т.О., Коллекция образцов опухолевых, условно-здоровых тканей и образцов крови больных раком желудка в биобанке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России – ресурс для потенциальных молекулярно-генетических исследований // «Живые и биокосные системы». – 2022. – № 42; URL: https://jbks.ru/archive/issue-42/article-3/. DOI: 10.18522/2308-9709-2022-42-3

Gastric cancer is one of the most common types of cancer worldwide. Due to its late diagnosis, as well as the high heterogeneity of this disease, the prognosis for patients today remains poor. Therefore, it is very important to conduct molecular genetic studies aimed at finding new biomarkers - disease predictors, which will not only change the approach to screening for gastric cancer, but also predict patient sensitivity and prognosis.

In order to conduct potential molecular genetic studies a collection of samples of tumor and matching healthy tissues, as well as blood samples obtained from patients with gastric cancer treated at the center was formed, on the basis of the biobank of the National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia. Between January 2021 and September 2022, 692 tumor and healthy tissue samples were taken, as well as 318 blood samples from 173 patients. The average age of patients at the time of sampling was 62.3±0.79 years. The samples were placed in the biobank for long-term storage at -196°C. Information about patients, as well as all clinical information, is stored in a depersonalized form.

The available collection of tumor and blood samples from gastric cancer patients, in conjunction with clinical information associated with the available samples, is a valuable resource for basic research.

Key words: stomach cancer; biobanking; biomarkers; oncology; molecular oncology, biomaterial.

Введение. Несмотря на значительное снижение заболеваемости и смертности в течение нескольких десятилетий, рак желудка (РЖ) является четвертым в мире по распространенности видом рака. Так, в России в 2020 году зарегистрировано 18769 новых случаев заболевания раком желудка (5,8 % всех новых случаев рака). Также в 2020 на долю данного

заболевания пришлось 9,1 % случаев смерти от онкологических заболеваний (Каприн и др., 2021).

Ввиду отсутствия специфических симптомов РЖ в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, всё это в совокупности с гетерогенностью заболевания делает РЖ смертельным заболеванием с 5-летней выживаемостью менее 30 % (Deng et al., 2021). Молекулярное разнообразие генетических подтипов и зачастую отсутствие общих онкогенных драйверных мутаций обусловливают возникновение резистентности к проводимому лечению. Помимо молекулярной гетерогенности данного заболевания, также наблюдается и географическая гетерогенность – локальные молекулярно-генетические и патогенетические особенности РЖ регистрируются в Восточной Европе, Восточной Азии и Южной Америке (Bray et al., 2018). Улучшение условий жизни, связанное с экономическим развитием, способствовало снижению распространению *Helicobacter pylori*, являющейся одной из причин развития рака желудка (Hooi et al., 2017). Кроме того, снижению показателей заболеваемости и смертности, способствовало внедрение в клиническую практику скрининга РЖ с применением методов инструментальной диагностики. Тем не менее, в большинстве стран клиницисты могут ожидать увеличение числа новых случаев заболевания раком желудка, связанное со старением населения. Стоит отметить, что приблизительно в 10 % всех случаев выявления данной патологии связаны с наследственными мутациями, а у 1–3 % пациентов обнаруживаются мутации зародышевой линии (Oliveira et al., 2015).

Терапевтический подход при лечении рака желудка не является персонализированным, механизмы, связанные с устойчивостью к лечению, плохо изучены и являются многофакторными. Следовательно, изучение

механизмов возникновения резистентности при раке желудка является актуальной задачей.

Рак желудка можно разделить на две основные топографические подгруппы: в большинстве случаев рак желудка возникает в его дистальных отделах, около 18 % всех случаев рака возникает в кардии – сфинктере, разделяющий пищевод и желудок (Arnold, 2020). Обе анатомические части имеют перекрывающиеся факторы риска, такие как курение, злоупотребление алкоголем. Рак кардиального отдела желудка связан с гастроэзофагеальным рефлюксом, в то время как 90 % некардиальных видов рака связаны с инфицированием *H. Pylori*, из-за чего рак желудка можно отнести к числу высоколетальных, но предотвратимых заболеваний (Morgan et al., 2022). Хроническое воспаление желудка может приводить к изменениям в микроокружении, что приводит к метаплазии оболочки, что, в свою очередь, может прогрессировать до неоплазии после молекулярных изменений. Метапластические изменения в желудочно-кишечном тракте известны как ранние предшественники рака, однако их точные молекулярные механизмы и точная роль клеток-предшественников в онкогенном каскаде на данный момент являются предметом исследований (Nagtegaal et al., 2020). Также имеются данные, что потенциальной причиной возникновения РЖ является инфицирование вирусом Эпштейном-Барр, поскольку данный возбудитель обнаруживается в злокачественных клетках, но при этом отсутствует в здоровых эпителиальных клетках в 80 % случаев карцином желудка. Однако, роль данного возбудителя в канцерогенезе на данный момент остается неясной и дискуссионной (Yang et al., 2020).

Принимая во внимание сильную связь рака желудка с факторами риска, важно проводить исследования по поискам предикторов данного заболевания.

Доступность биообразцов имеет решающее значения для исследований в целях идентификации и разработки биомаркеров, которые играют ключевую роль не только в изучении молекулярных путей развития и прогрессирования рака, но и оценке эффективности и токсичности лекарств. Поэтому для подобных исследований необходимо создание специализированных опухолевых биобанков, обеспечивающих доступ к аннотированным образцам высокого качества.

Так, например, в 2010 году была создана европейская сеть, объединяющая усилия французских и франкоязычных европейский групп в области исследований рака пищевода и желудка, получившая название FREGAT (French Research in Esophageal and Gastric Tumors). Результатом работы данной группы является создание биорепозитория опухолевых образцов и образцов сыворотки крови больных раком пищевода и желудка. Информация по всем образцам объединена в базу данных и включает в себя характеристику опухоли, эпидемиологические данные, клиническую информацию, а также данные последующего наблюдения пациентов и оценку качества их жизни (Mariette et al., 2018).

Целью работы, принимая во внимание актуальность данной проблемы, стало создание биобанком ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России коллекции образцов опухолевых и условно-здоровых тканей, полученных от больных раком желудка. Данная коллекция образцов может использоваться в качестве базы для проведения потенциальных молекулярно-генетических исследований, направленных на поиск и изучение диагностических и прогностических маркеров, а

также изучения механизмов, лежащих в основе лекарственной устойчивости рака желудка.

Материалы и методы исследования. Создание коллекции образцов требует стандартизированного подхода, поэтому сотрудниками биобанка были разработаны стандартные операционные процедуры (СОП), определяющие порядок действий при сборе и транспортировке образцов ткани опухоли и соответствующей ей здоровой ткани, полученных от пациентов.

В проект были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

1) Возраст старше 18 лет;
2) Наличие подписанного информированного согласия на передачу биологического материала в биобанк;
3) Наличие гистологической верификации опухолевого процесса.

В ходе операции врач-хирург производил резекцию органа, после чего экстрагируемая часть органа совместно с сопроводительной документацией (выписка из истории болезни и подписанное информированное согласие) транспортировались медицинской сестрой в патологоанатомическое отделение не позднее, чем через 10–20 минут после резекции органа.

Врач-патологоанатом производил вырезку двух образцов опухолевой ткани и двух образцов условно-здоровой ткани, размер каждого образца составлял примерно 0,5×0,5×0,5 см. Образцы помещались в криопробирки, имеющие уникальный штрих-код на боковой поверхности и 2D-штрих-код на дне. После чего криопробирки помещались в сосуд Дьюара с жидким азотом и транспортировались в биобанк для долгосрочного хранения. Для криоконсервации использовали оборудование Custom BioGenic Systems

(США), которое позволяет хранить образцы в парах жидкого азота при температуре -196°С.

Помимо опухолевой и условно-здоровой ткани, в биобанке хранятся образцы крови пациентов, полученные от тех же пациентов с установленным раком желудка до проведения химиолучевого лечения. Образцы собирались в вакуумные пробирки BD Vacutainer с ЭДТА-К3 объемом 4 мл. После чего пробирки помещались в морозильную камеру для хранения образцов при температуре -40°С.

Клиническая информация вносилась в таблицы MS Excel, а также в специализированную базу данных FreezerPRO в деперсонализированном виде с присвоением уникального идентификационного номера пациентам. Программное обеспечение FreezerPRO позволяет визуализировать имеющиеся данные, что обеспечивает надежное хранение образцов и ассоциированных с ними данных. Для каждого образца была записана следующая информация: уникальный ID пациента, лабораторный номер образца, возраст пациента на момент взятия материала, место проживания, национальность, диагноз, стадия заболевания, TNM классификация, заключение прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала, заключение иммуногистохимического исследования, заключение молекулярно-генетического исследования (при наличии), сопутствующие заболевания, классификации МКБ-О и МКБ-10.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследование были включены пациенты старше 18 лет, с впервые выявленным РЖ, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Забор образцов производили в период с января 2021 по сентябрь 2022 года. В рамках данного проекта было собрано 692 образца опухолевой и условно-здоровой ткани, а также 318 образцов цельной крови, полученных

от 173 пациентов с раком желудка. Средний возраст пациентов на момент взятия материала составил 62,3±0,79 года. В выборке присутствовали образцы, полученные от 124 мужчин и 49 женщин.

Распределение пациентов по возрастным группам согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), представлено на диаграмме на рисунке 1. Превалирующее большинство пациентов относится к группе пациентов пожилого возраста (49 %).

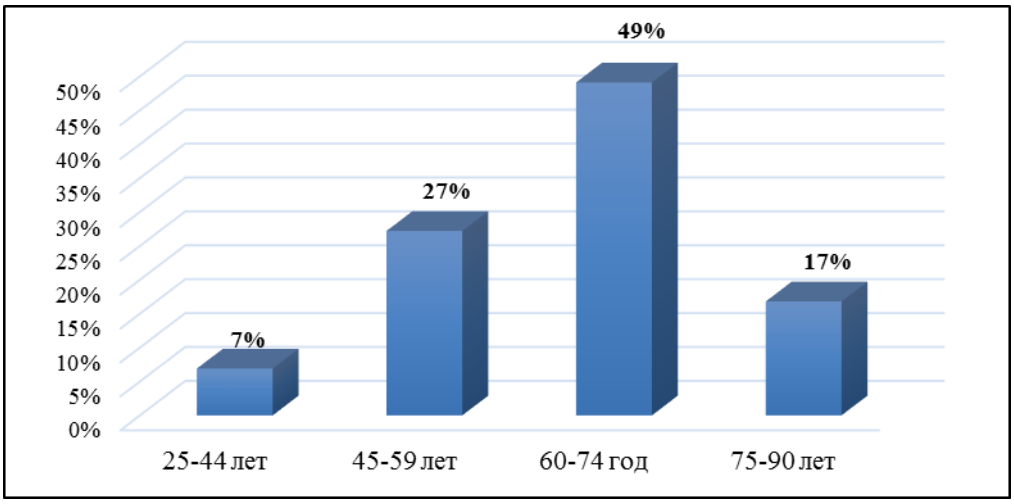

Рис. 1 – Распределение пациентов по возрастным группам согласно ВОЗ

Полученное распределение согласуется с общемировой статистикой. Согласно литературным данным, заболеваемость раком желудка, как и в случае большинства солидных опухолей, увеличивается с возрастом и достаточно редко встречается у людей младше 45 лет. Большинству пациентов на момент постановки диагноза от 60 до 80 лет (Forman, Burley, 2006).

На рисунке 2 представлены графики частоты встречаемости рака желудка у лиц обоего пола в зависимости от возрастных групп. В нашем исследовании было показано, что у лиц мужского пола 60–74 лет частота обнаружения РЖ на III стадии выше, чем у женщин в этой же возрастной категории. Имеются исследования, посвященные изучению частоты

встречаемости данного заболевания у лиц мужского и женского пола в различных возрастных группах. Было отмечено, что у женщин рак желудка развивается с задержкой на 10–15 лет в сравнении с мужчинами. Предполагается, что половые гормоны (эстрогены) защищают женщин от развития данного заболевания, а частота встречаемости у женщин и у мужчин выравнивается только после наступления менопаузального возраста. Также, было высказано предположение, что у женщин задержка в развитии РЖ может быть связана с более поздним появлением гастрита, вызванном *H. Pylori* (Sipponen, Correa, 2002; Torres-Roman et al., 2022).

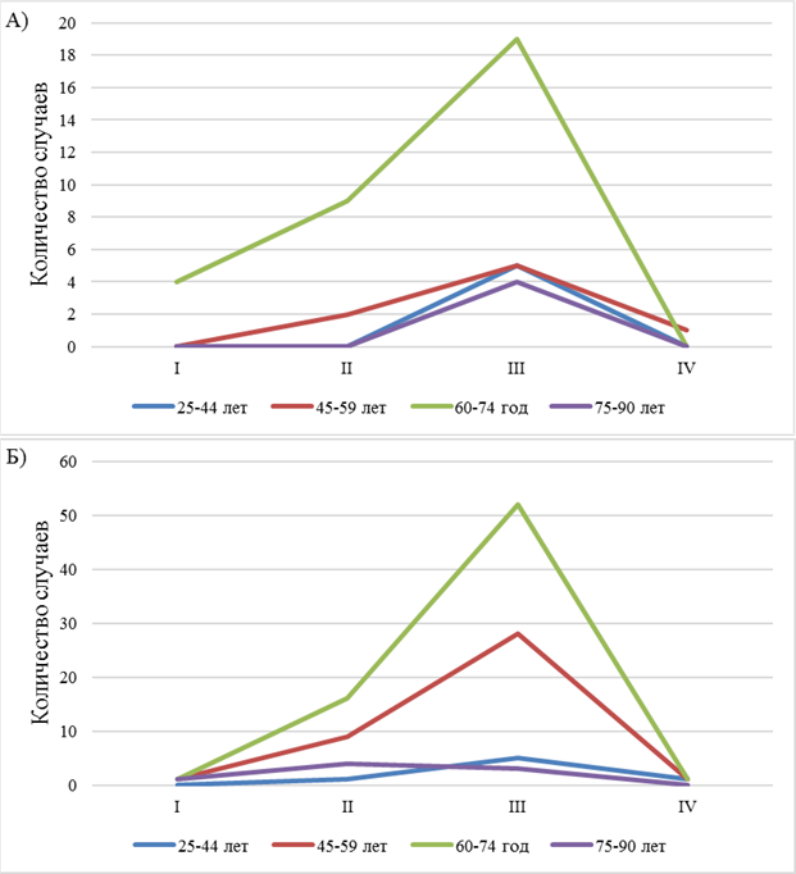

Рис. 2 – Частота встречаемости рака желудка у женщин (А) и мужчин (Б) в зависимости от возраста

За последние десятилетия наблюдается снижение заболеваемости и смертности от рака желудка среди населения во всем мире. Отчасти, это

связано с улучшением диагностики, что способствует выявлению РЖ на ранних стадиях. Тем не менее, доминирующей стадией обнаружения РЖ остаётся III стадия, при которой пятилетняя выживаемость составляет 47,8% (Kang et al., 2022). В выборке пациентов, полученной в нашем исследовании, также преобладали больные с III стадией злокачественного процесса. На их долю приходилось 70 %. В выборке пациенты I и II стадий составили 28 %. В 2 % случаев у пациентов была установлена IV стадия заболевания. Диаграмма распределения пациентов согласно стадиям заболевания, представлена на рисунке 3.

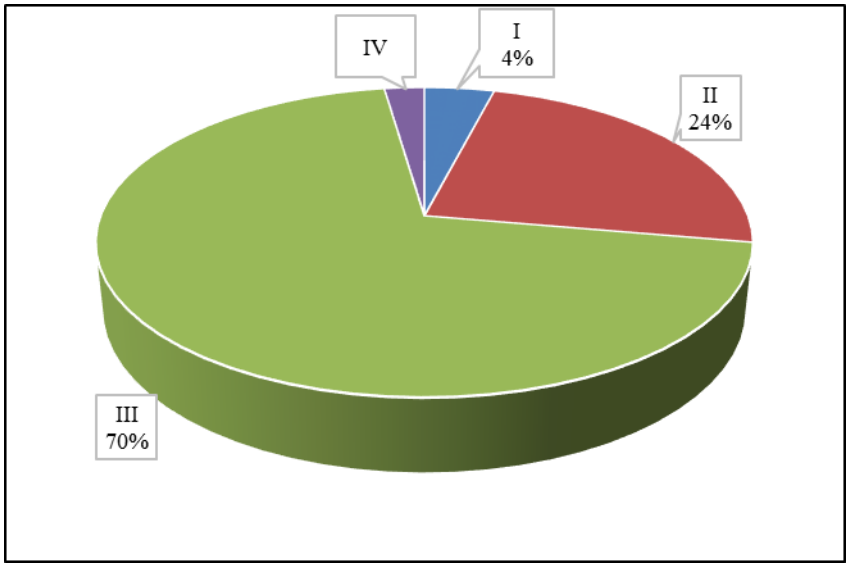

Рис. 3 – Распределение пациентов по стадиям заболевания

Большинство пациентов для диагностики и лечения прибыло в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России из Ростовской области (66,5 %), в центре обследовались и жители Ставропольского края (11,0 %), Республики Дагестан (6,9 %), Краснодарского края (5,2 %), Республики Северная Осетия (2,9 %), Республики Ингушетия (1,7 %), Республики Крым (1,2 %) и Карачаево-Черкесской Республики (1,2 %), а также Кабардино-Балкарской Республики (0,6 %), г. Москва (0,6 %), Республики

Калмыкия (0,6 %), Ханты-Мансийского автономного округа (0,6 %), Ярославской (0,6 %) и Пензенской (0,6 %) областей.

Превалирующее большинство пациентов были русскими (74,6%), также в выборке пациентов присутствуют дагестанцы (7,5%), армяне (4,5%), чеченцы (4%), осетины (2,3%), грузины (1,7%), азербайджанцы (1,2%), а также лезгины (0,6%), корейцы (0,6%), калмыки (0,6%) и кабардинцы.

Большинство видов РЖ представлены аденокарциномами желудка, чрезвычайно гетерогенными в отношении дифференцировки клеток, гистогенеза, молекулярного патогенеза. Поэтому, важно отметить, что существует большое разнообразие схем гистологической классификации. В своей работе, согласно клиническим рекомендациям, мы руководствовались международной гистологической классификацией эпителиальных опухолей и прединвазивных процессов, разработанной ВОЗ (Fukayama et al., 2019). Результаты стратификации пациентов согласно гистологическому заключению представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Стратификация пациентов согласно гистологической классификации

Гистологическое заключение	**Количество, абсолютные числа (n=173)**	**Количество, относительные числа, %**
8140/3 Аденокарцинома без дополнительного уточнения (БДУ)	85	49,1
8144/0 Аденома кишечного типа низкого риска малигнизации	1	0,6
8211/3 Тубулярная аденокарцинома	23	13,3
8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ	2	1,2
8480/3 Слизистая (муцинозная) аденокарцинома	3	1,7

8490/3 Перстневидноклеточный рак	50	28,9
8255/3 Аденокарцинома смешанного строения	4	2,3
8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ	2	1,2
M8190/3. Трабекулярная аденокарцинома	1	0,6
8512/3 Медуллярный рак с лимфоидной стромой	1	0,6
8255/3 Аденокарцинома смешанного строения	1	0,6

У подавляющего большинства пациентов была диагностирована аденокарцинома БДУ (49,1%), что согласуется с литературными данными (Corso et al., 2012; Elghali et al., 2022).

В настоящее время распространено большое количество классификаций РЖ, которые пытаются соотнести морфологию с клиническими и патологическими особенностями данного заболевания. Это в очередной раз подчеркивает гетерогенность РЖ, а также сложность разработки универсальной гистологической классификации, учитывающей все особенности рака желудка. Тем не менее, несмотря на наличие широкого спектра гистологических классификаций, морфологическая характеристика рака желудка на настоящий момент не играет существенной роли в принятии решения о дальнейшей тактике лечения. В эпоху персонифицированной медицины всё возрастающее значение приобретает NGS анализ, позволяющий строить новые схемы молекулярной классификации РЖ и соотносить с ними данные, получаемые от пациентов (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014; Businello et al., 2021). Поскольку молекулярные механизмы занимают центральное место в развитии канцерогенеза при РЖ, важно проводить молекулярно-генетическое исследование не только самой опухоли, но

также и метастазов, что позволит получить новые знания о факторах, влияющих на клиническое течение опухолевого процесса, а также подобрать индивидуальную схему лечения (Yang et al., 2020).

Заключение. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от рака желудка, а также на существенный прогресс в понимании молекулярных механизмов появления данной патологии, РЖ остается одной из ведущих причин смерти от рака во всем мире. Поэтому важным является проведение молекулярно-генетических исследований на большом количестве пациентов. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России является крупнейшим центром в Южном федеральном округе Российской Федерации, оказывающим медицинскую помощь пациентов из более чем 15 регионов. Это позволяет говорить о возможности экстраполировать результаты, полученные, с использованием биоресурсной коллекции образцов больных раком желудка на популяцию Юга России.

Литература

1. Кит О.И., Самойленко Н.С., Франциянц Е.М., Солдаткина Н.В., Сагакянц А.Б., Харагезов Д.А., Дашков А.В., Милакин А.Г., Полуэктов С.И., Толмах Р.Е., Каймакчи Д.О., Геворкян Э.Ю., Колесников В.В., Шевченко Н.А. Рак желудка: современные направления фундаментальных исследований // Современные проблемы науки и образования, 2019. 4, 136.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.

3. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M. I., Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 // Gut, 2020. 69. P. 1564–1571.
4. 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 //A Cancer Journal for Clinicians, 2018. 68. P. 394–424.
5. Businello G., Galuppini F., Fassan M. The impact of recent next generation sequencing and the need for a new classification in gastric cancer // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2021. 50–51, 101730.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // Nature, 2014. 507 (7492). P. 315–22.
7. Corso G., Seruca R., Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression // Annali italiani di chirurgia, 2012. 83. P. 172–176.
8. Deng W., Jin L., Zhuo H., Vasiliou V., Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis // Chemico-Biological Interactions, 2021. 336, e109365.
9. Elghali M.A., Abdelkrim M. B., Mrabet S., Aloui E., Letaief A., Krifa M., Mraidha M. H., Belaid I. Sarcomatoid carcinoma of the stomach: A very rare and extremely aggressive tumor; a case report // Annals of Medicine and Surgery, 2022. 79, 104014.
10. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. 20 (4). P. 633–649.

11. Fukayama M., Rugge M., Washington M.K. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board // Digestive Tumours. Lyon (France): IARC, 2019. P. 59–109.
12. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D. Y., Wong V. W. S., Wu J. C. Y., Chan F. K. L., Sung J. J. Y., Kaplan G. G., Ng S. G. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // Gastroenterology, 2017. 153 (2). P. 420–429.
13. Kang W., Zeng H., Xiong J., Li Y., Jin P., Shao X., Hu H., Wang B., Xie Y., Tian Y. Survival of patients with gastric cancer surgically treated at the National Cancer Center of China from 2011 to 2018 according to stage at diagnosis // Journal of the National Cancer Center, 2022. 2 (3). P.132–138.
14. Mariette C., Renaud F., Piessen G., Gele P., Copin M-C., Leteurtre E., Delaeter C., Dib M., Clisant S., Harter V., Bonnetain F., Duhamel A., Christophe V., Adenis A., Fregat Working Group. The FREGAT biobank: a clinic-biological database dedicated to esophageal and gastric cancers // BMC Cancer, 2018. 18. P.139.
15. Morgan E., Arnold M., Camargo M. C., Gini A., Kunzmann A. T., Matsuda T., Meheus F., Verhoeven R. H. A., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Soerjomataram I. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study // E. Clinical Medicine, 2022. 47, 101404.
16. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology, 2020. 76 (2). P. 182–188.

17. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management // The Lancet Oncology, 2015. 16 (2). e60 – e70.
18. Sipponen P., Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis // Gastric Cancer, 2002. 5. P. 0213–0219.
19. Torres-Roman J.S., Alvarez C.S., Guerra-Canchari P., Valcarcel B., Martinez-Herrera J. F., Dávila-Hernández C.A., Santos C. A., Soares S. C. M., Bezerra de Souza D. L., Camargo M. C. Sex and age differences in mortality trends of gastric cancer among Hispanic/Latino populations in the United States, Latin America, and the Caribbean // The Lancet Regional Health – Americas, 2022. 16, 100376.
20. Yang J., Liu Z., Zeng B., Hu G., Gan R. Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype // Cancer Letters, 2020. 495. P. 191–199.

References

1. Kit O.I., Samoylenko N.S., Frantsiyants E.M., Soldatkina N.V., Sagakyants A.B., Kharagezov D.A., Dashkov A.V., Milakin A.G., Poluektov S.I., Tolmakh R.E., Kaymakchi D.O., Gevorkyan E.Y., Kolesnikov V.V., Shevchenko N.A. Gastric cancer: modern directions in basic research // Modern Problems of Science and Education, 2019. 4, 136.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / edt. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. M.: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology – a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2021. 252 p.

3. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M. I., Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 // Gut, 2020. 69. P. 1564–1571.
4. 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 //A Cancer Journal for Clinicians, 2018. 68. P. 394–424.
5. Businello G., Galuppini F., Fassan M. The impact of recent next generation sequencing and the need for a new classification in gastric cancer // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2021. 50–51, 101730.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // Nature, 2014. 507 (7492). P. 315–22.
7. Corso G., Seruca R., Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression // Annali italiani di chirurgia, 2012. 83. P. 172–176.
8. Deng W., Jin L., Zhuo H., Vasiliou V., Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis // Chemico-Biological Interactions, 2021. 336, e109365.
9. Elghali M.A., Abdelkrim M. B., Mrabet S., Aloui E., Letaief A., Krifa M., Mraidha M. H., Belaid I. Sarcomatoid carcinoma of the stomach: A very rare and extremely aggressive tumor; a case report // Annals of Medicine and Surgery, 2022. 79, 104014.
10. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2006. 20 (4). P. 633–649.

11. Fukayama M., Rugge M., Washington M.K. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board // Digestive Tumours. Lyon (France): IARC, 2019. P. 59–109.
12. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D. Y., Wong V. W. S., Wu J. C. Y., Chan F. K. L., Sung J. J. Y., Kaplan G. G., Ng S. G. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // Gastroenterology, 2017. 153 (2). P. 420–429.
13. Kang W., Zeng H., Xiong J., Li Y., Jin P., Shao X., Hu H., Wang B., Xie Y., Tian Y. Survival of patients with gastric cancer surgically treated at the National Cancer Center of China from 2011 to 2018 according to stage at diagnosis // Journal of the National Cancer Center, 2022. 2 (3). P.132–138.
14. Mariette C., Renaud F., Piessen G., Gele P., Copin M-C., Leteurtre E., Delaeter C., Dib M., Clisant S., Harter V., Bonnetain F., Duhamel A., Christophe V., Adenis A., Fregat Working Group. The FREGAT biobank: a clinic-biological database dedicated to esophageal and gastric cancers // BMC Cancer, 2018. 18. P.139.
15. Morgan E., Arnold M., Camargo M. C., Gini A., Kunzmann A. T., Matsuda T., Meheus F., Verhoeven R. H. A., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Soerjomataram I. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study // E. Clinical Medicine, 2022. 47, 101404.
16. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology, 2020. 76 (2). P. 182–188.

17. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management // The Lancet Oncology, 2015. 16 (2). e60 – e70.
18. Sipponen P., Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis // Gastric Cancer, 2002. 5. P. 0213–0219.
19. Torres-Roman J.S., Alvarez C.S., Guerra-Canchari P., Valcarcel B., Martinez-Herrera J. F., Dávila-Hernández C.A., Santos C. A., Soares S. C. M., Bezerra de Souza D. L., Camargo M. C. Sex and age differences in mortality trends of gastric cancer among Hispanic/Latino populations in the United States, Latin America, and the Caribbean // The Lancet Regional Health – Americas, 2022. 16, 100376.
20. Yang J., Liu Z., Zeng B., Hu G., Gan R. Epstein–Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype // Cancer Letters, 2020. 495. P. 191–199.