

УДК: 616-006.04

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Белковец¹, О.В. Решетников¹, С.А. Курилович^{1,2}, В.Н. Максимов¹

*ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск¹
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск²
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1,
e-mail: belkovets@gmx.de¹*

Обобщены современные данные о молекулярно-генетических поломках, выявленных при разных морфологических вариантах рака желудка в популяционных и семейных исследованиях. Приводятся сведения о множественных генетических и эпигенетических поломках в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетической нестабильности и активации теломераз, вовлеченных в многоступенчатый процесс канцерогенеза и вносящих вклад в скорость опухолевого роста и метастазирования. Обсуждаются возможности использования специфических молекулярных маркеров для ранней диагностики рака желудка и прогноза выживаемости.

Ключевые слова: рак желудка, генетическая предрасположенность, мутации генов, диагностика.

GASTRIC CANCER: MOLECULAR AND GENETIC DATA (LITERATURE REVIEW)

*A.V. Belkovets¹, O.V. Reschetnikov¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, V.N. Maksimov¹
Institute of Internal and Prophylactic Medicine of SB RAMS, Novosibirsk¹
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²
175/1, B. Bogatkova st., 630089-Novosibirsk, Russia, e-mail: belkovets@gmx.de¹*

In the review a data about molecular and genetic aspects of different morphological variants of gastric cancer in population and family studies are generalized. Data about multiple genetic and epigenetic damages in oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulators, adhesion molecules, DNA repair genes as well as genetic instability and telomerase activation involved in the multistep process of carcinogenesis and making a contribution to uncontrolled growth and ability to form metastases are included in the review. In article possibilities of use of specific molecular markers for early GC diagnostics are discussed.

Key words: gastric cancer, genetic predisposition, gene mutations, diagnosis.

Заболеваемость раком желудка (РЖ) широко варьируется в различных популяциях, к странам с высокой заболеваемостью относятся Япония, Китай, Корея, Чили [12]. В структуре онкологических заболеваний в России РЖ устойчиво занимает лидирующие позиции. Несмотря на снижение заболеваемости РЖ за последние 10 лет, около 40 тыс. россиян ежегодно умирают от этой патологии [2]. За год в РФ диагностируется 45–49 тыс. новых случаев рака желудка, что составляет более 11 % от всех злокачественных опухолей [3]. В Японии, благодаря принятым национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, отмечается самая высокая в мире выживаемость при РЖ, составляющая 53 %. При этом возрастает доля выявленного раннего рака в общей структуре РЖ [48]. В большинстве стран выживаемость при РЖ не превышает 20 % [4]. Учитывая положитель-

ный опыт японских коллег и принимая во внимание то, что в России РЖ выявляется, как правило, на поздних стадиях, необходимо уделять особое внимание ранней диагностике, так как только в этом случае можно рассчитывать на успешное лечение.

Японское общество гастроэнтерологической эндоскопии разработало свою классификацию РЖ, с включением в неё раннего РЖ (РРЖ). Ранний рак (рак «in situ») – это аденокарцинома, ограниченная слизистым или подслизистым слоем вне зависимости от инвазии в лимфатические узлы [28]. В Японии и странах Европы подходы и тактика ведения пациентов с различными неопластическими изменениями эпителия желудка заметно отличаются. Например, термин «дисплазия» японскими учеными практически не используется, а европейские патологи рак «in situ» не рассматривают как

рак [34]. Однако пациенты с дисплазией могут оставаться под наблюдением, а ситуация с ранним раком требует немедленного лечения.

Оригинальную классификацию РЖ предложил в 1960-х гг. Laugen, в ней аденокарцинома желудка подразделена на два основных гистологических типа: 1 – хорошо дифференцированный или интестинальный (кишечный), тип и 2 – недифференцированный или диффузный тип [22]. Интестинальные опухоли, как правило, являются экзофитными, часто изъязвляются, ассоциированы с гастритом тела желудка, с атрофией и кишечной метаплазией. Кишечный тип рака состоит из клеток, формирующих железы. Четко формируемые железы определяются как высокодифференцированная аденокарцинома, плохо формируемые железы – как низкодифференцированная аденокарцинома. Рак диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии [22]. Диффузный тип рака представлен клетками, которые, как правило, не связаны межклеточными контактами, обнаруживаются в толще стенки желудка, часто на большом протяжении, окружены соединительнотканной стромой и не образуют железистых структур. Макроскопически такая опухоль часто представлена инфилтративно-утолщенной и ригидной стенкой желудка и лучше выявляется рентгенологическим методом, чем эндоскопическим. Интестинальный тип чаще встречается у мужчин и в старших возрастных группах, в то время как диффузный тип рака имеет примерно одинаковое соотношение между полами и чаще выявляется в молодом возрасте. В Центральной и Южной Америке, в Юго-Восточной Азии и Восточной Европе преобладает интестинальный тип аденокарцином. Опухоли диффузного типа имеют более равномерное распределение. В последние десятилетия наблюдается снижение доли опухолей кишечного типа в странах Северной Америки и Западной Европы, с увеличением распространенности диффузного типа РЖ, например перстневидно-клеточного [14].

В последние годы всё большее внимание уделяется генетическим факторам, которые не только определяют индивидуальный риск развития РЖ, но и необходимы для понимания процессов канцерогенеза в целом. Нельзя не отметить недавний аналитический обзор с учетом мнения морфологов, клиницистов и генетиков, в котором представлены данные, посвященные этой проблеме, включающие

и экзогенные факторы РЖ, такие как, например, хеликобактерная инфекция [5].

Доказательством генетической предрасположенности к РЖ служат результаты, полученные в исследованиях «случай – контроль» и в когортных исследованиях лиц с РЖ, показавшие увеличение риска РЖ у родственников первой степени родства в 2–3 раза [14, 21, 31]. Наблюдается связь между РЖ и опухолями других локализаций (колоректальный рак и опухоли ЦНС), что говорит о плейотропных эффектах генов. Было также показано, что риск развития РЖ у родственников зависит и от морфологического типа опухоли [31]. Так, у родственников пациентов с интестинальной формой риск развития РЖ повышается в 1,4 раза, а с диффузной формой – в 7 раз. Это свидетельствует о большем значении наследственной предрасположенности для развития диффузной формы РЖ. Некоторые случаи РЖ были найдены в ассоциации с наличием колоректального рака в семье [43].

Множественные генетические и эпигенетические изменения в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетическая нестабильность и активация теломераз вовлечены в многоступенчатый процесс канцерогенеза. Однако молекулярно-генетические факторы, лежащие в основе канцерогенеза РЖ кишечного и диффузного типов, различны [38]. Так, потеря гетерозиготности и мутация p53, уменьшение экспрессии p27, экспрессия циклина E и 6.0-kb транскрипты *c-met* гена вовлечены в процесс малигнизации от предраковых изменений до развития интестинального типа РЖ. Потеря гена DCC, мутации в гене APC, потеря гетерозиготности (LOH) 1q, потеря p27, уменьшение экспрессии рецептора фактора роста опухоли (TGF)- β типа I и амплификация гена HER2 часто связаны с поздней стадией карциномы интестинального типа. С другой стороны, потеря гетерозиготности в хромосоме 17p, мутация или потеря гетерозиготности p53 и мутация или потеря E-кадгерина преимущественно вовлечены в развитие низкодифференцированных, диффузных форм РЖ. Прогрессированию заболевания, метастазированию и диффузному фиброзу способствуют такие изменения, как амплификация гена K-sam, потеря генов *c-met* и p27, а также снижение экспрессии гена nm23 [38]. Смешанные формы карцином желудка, содержащие как высоко-

кодифференцированные, так и низкодифференцированные компоненты, демонстрируют лишь некоторые молекулярные нарушения, описанные для каждого типа РЖ в отдельности. Помимо этого, для высоко- и низкодифференцированного РЖ характерны различные типы взаимодействия между раковыми клетками и клетками стромы. Эти различия опосредованы через систему ростовых факторов и рецепторов к цитокинам, играющих важную роль в клеточном росте, апоптозе, морфогенезе, ангиогенезе, прогрессировании и метастазировании [38].

Метаанализ эпидемиологических исследований и модели на животных показали, что оба типа РЖ одинаково ассоциированы с *H. pylori* инфекцией. Однако *H. pylori* инфекция может играть роль только на начальных этапах канцерогенеза. Различия в штаммах *H. pylori*, возрасте пациентов, экзогенных и эндогенных канцерогенах, а также генетические факторы, такие как полиморфизм ДНК и генетическая нестабильность, могут быть вовлечены в два различных генетических механизма для развития РЖ [38].

Геномная нестабильность

Два фенотипа для геномной нестабильности являются общепринятыми при РЖ: фенотип, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (МН), и фенотип, связанный с хромосомной нестабильностью (ХН). Эти фенотипы не являются независимыми и в некоторых случаях могут накладываться друг на друга [18].

Микросателлитная нестабильность (МН) (MSI)

Особенностью микросателлитов (участки ДНК, состоящие из коротких повторов, длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов, разбросанные по всему геному человека) является высокий уровень индивидуальных вариаций вследствие происходящих в этих локусах мутаций. Изменения в клетках опухоли микросателлитных последовательностей, сопровождающиеся делециями или инсерциями одного или нескольких повторов, были названы «микросателлитной нестабильностью» [18]. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов дает информацию не только о МН, но и позволяет выявлять делецию нормальных аллелей генов-супрессоров опухолевых клеток. Стандартная панель микросателлитных маркеров, включая мононуклеотидные (*BAT26* и *BAT25*) и динуклео-

тидные (*D2S123*, *D5S346* и *D17S250*) повторы, была рекомендована и включена в руководства по тестированию МН (Bethesda) [9]. Используя такую панель, можно определить три уровня МН: высокий уровень МН (MSI-H), низкий уровень МН (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS). После адаптации панели Bethesda о фенотипе с высоким уровнем МН сообщалось, что она встречается в пределах от 5 до 50 % всех карцином желудка со значительными различиями в разных этнических группах. МН с высоким уровнем является фенотипическим проявлением основного клеточного дефекта с вовлечением нарушений репарации ДНК (MMR-mismatch repair). Мутации или эпигенетические изменения гена MMR, включая *hMLH1* и *hMSH2*, ответственны за фенотип с высоким уровнем МН при РЖ. Так, при РЖ с высокой МН наблюдается снижение экспрессии белка hMLH1 или hMSH2, что является результатом инактивации гена вследствие гиперметилирования промотора [36]. В случаях карцином желудка с высоким уровнем МН задействованы гены, регулирующие клеточный цикл и апоптотические сигналы, такие как *TGFβRII*, *IGF1R*, *TCF4*, *RIZ*, *BAX*, *CASPASE5*, *FAS*, *BCL10* и *APAF1* [17]. Гены *hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *RAD50*, *BLM*, *ATR* и *MRE11*, вовлеченные в поддержание геномной целостности, также часто изменяются при опухолях с высоким уровнем МН [30]. Несколько исследований указывают на то, что в большинстве случаев РЖ с высокой МН подвергаются мутациям одновременно множество генов мишеней [19]. При РЖ с микросателлитной стабильностью или низким уровнем МН преобладают мутации в гене *p53* [36]. Карциномы желудка с микросателлитной стабильностью или низким уровнем МН чаще локализованы в антральном отделе желудка, относятся к интестинальному типу рака, характеризуются редким метастазированием в лимфатические узлы и лучшим прогнозом в плане выживаемости в сравнении с карциномами с высоким уровнем МН [13].

Хромосомная нестабильность (ХН)

ХН характерна для многих опухолей, включая рак желудка. Чаще всего она связана с изменением числа копий хромосом, высоким уровнем потери гетерозиготности, делециями или дупликациями гена [37]. Все эти повреждения могут вести к активации онкогенов и/или инактивации генов-супрессоров опухолей. Высокий уровень ХН также

ассоциирован с низкой выживаемостью больных РЖ. Потеря гетерозиготности часто наблюдается в тех же самых плечах хромосом, включая 1p, 3p, 4p, 5q, 7p, 8p, 8q, 9p, 12p, 13q, 17p, 18q, 20q и 22q [11]. Аллелотип карциномы желудка является схожим с аллелотипом колоректального рака и рака пищевода, что наводит на мысль о наличии общих генетических дефектов, необходимых для развития этих опухолей. Некоторые хромосомные сегменты включают в себя гены, вовлеченные в канцерогенез, такие как ген p53 на 17 хромосоме, гены *DCC*, *DPC4* и *SMAD2* на 18 хромосоме и гены *APC* и *MCC* на 5 хромосоме. Было также обнаружено, что опухоли с потерей гетерозиготности с локализацией на хромосомах 5q, 18q или 17p имеют худший прогноз [7].

Эпигенетическая нестабильность

Эпигенетической составляющей генома является метилирование ДНК. Это процесс модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, заключающийся в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца. Метилирование вовлечено в такие фундаментальные процессы жизнедеятельности клетки, как регуляция экспрессии генов и поддержание стабильности генома. Нарушения метилирования CpG островков в промоторном регионе в основном встречаются при опухолевом процессе, что влечет за собой инактивацию генов-супрессоров опухолей и может влиять на важные моменты регуляции клеточного цикла и пролиферации [41]. Метилирование CpG островков может считаться третьим молекулярным фенотипом РЖ, и гены, имеющие отношение к развитию опухоли, такие как *APC*, *CDH1*, *MHL1*, *CDKN2A*, *CDKN2B* и *RUNX3*, часто подвергаются метилированию. Также сообщалось о том, что чаще причиной инактивации генов *CDKN2A*, *CDH1* и *MLH1* является именно метилирование промотора, а не мутации [41]. Метилирование целого ряда генов имеет отношение к прогнозу при РЖ. Метилирование генов-супрессоров опухолей *CDH1*, *DKK3*, *PTEN*, *MGMT*, а также предполагаемых генов-супрессоров опухолей *TFPI2* и *SACNA2D3* и других генов, имеющих отношение к опухолям, таким как *PCDH10* [45] и *SOX2* [29], ассоциировано с низкой продолжительностью выживания. Комбинация нескольких маркеров метилирования (*APC* и *CDH1*) позволила выделить

подгруппу пациентов с неудовлетворительным прогнозом [25]. Однако в некоторых случаях метилирование единичных генов *APC*, M1 региона *MAL* промотора и циклооксигеназы-2 (*COX2*) ассоциировано с длительной выживаемостью [10].

Гены, вовлеченные в молекулярные механизмы канцерогенеза

Генетические и геномные изменения, происходящие в генах и молекулах, участвующих в процессах пролиферации, инвазии и метастазирования (ростовые факторы и их рецепторы, сигнальные трансдукторы, регуляторы клеточного цикла и апоптоза, молекулы клеточной адгезии, гены репарации ДНК и матриксные металлопротеиназы), могут оказывать влияние на прогноз у пациентов с РЖ [5].

Тирозинкиназы

Амплификация некоторых тирозинкиназ (*c-met*, *K-sam* и *HER2/neu*) ассоциирована с прогрессированием РЖ у человека. Амплификация онкогена *c-met*, кодирующего для гепатоцитов рецептор фактора роста, наблюдается преимущественно при диффузном типе РЖ и коррелирует со стадией заболевания и прогнозом [40]. *K-sam* – онкоген, относящийся к семейству рецепторов фактора роста фибробластов, который также чаще активирован при диффузном типе РЖ [38]. Повышенная экспрессия белка *K-sam* встречается приблизительно в 32 % РЖ диффузного типа, и прогноз у *K-sam*-позитивных пациентов хуже, чем у *K-sam*-негативных пациентов [39]. Протеин *HER2* (*HER2/neu* или *ErbB-2*) гомологичен рецептору эпидермального фактора роста и является гликопротеином с киназной активностью. Установлено, что повышенная экспрессия *c-ErbB2* селективно обнаруживается при интестинальных опухолях и может служить прогностическим показателем для инвазивных характеристик опухоли и метастазирования в лимфатические узлы [46].

RUNX3

RUNX3 – это ген, кодирующий белок, относящийся к семейству транскрипционных факторов, содержащих Runt-домен. При РЖ часто наблюдается потеря экспрессии этого гена, в основном из-за гемизиготной делеции (при анеуплоидиях) или гиперметилирования. Этот ген экспрессирован только у 45–50 % пациентов с РЖ, позитивно регулирует экспрессию *VIM* и *p21* и негативно – сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*),

что сказывается на апоптозе, задержке роста клеток и ангиогенезе. Потеря или существенное снижение экспрессии RUNX3 протеина при РЖ значимо ассоциировано с низкой выживаемостью [16].

FHIT

FHIT – ген, относящийся к семейству генов триады гистидина, кодирующий диаденозин 5',5''-Р1,Р3-трифосфатгидролазу. Причинами инактивации этого гена в некоторых опухолях, включая РЖ, главным образом, являются делеция или метилирование. Отсутствие *FHIT* протеина коррелирует со стадией опухоли и низкой выживаемостью [47].

VEGF

VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) является проангиогенетическим фактором и часто гиперэкспрессирован в опухолях. Мутации в гене *p53*, который в физиологических условиях осуществляет низкоуровневую регуляцию VEGF, могут быть ответственными за его гиперэкспрессию [33]. Пациенты с VEGF-положительными опухолями имеют неблагоприятный прогноз по сравнению с больными с VEGF-негативными опухолями [42].

HIF-1 α

HIF-1 α является транскрипционным фактором, который играет важную роль в клеточном и системном гомеостатическом ответе на гипоксию. При РЖ нарушение его регуляции (высокий HIF-1 α mRNA или уровень белка) позитивно коррелирует с экспрессией таких белков, как VEGF и *p53* [35].

COX-2

COX-2 является ключевым ферментом, участвующим в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты, а также вовлеченным в процесс канцерогенеза. В ткани опухоли простагландины усиливают пролиферативную активность, способствуют ангиогенезу и метастазированию. Таким образом, COX-2 играет роль в развитии интестинальной формы РЖ, и его гиперэкспрессия ассоциирована с метастазами в лимфатические узлы, инвазивными характеристиками опухоли, уровнем дифференцировки и негативным прогнозом [35]. Выявлено двукратное увеличение прогрессирования РЖ при наличии гомозиготного генотипа 1195AA гена *COX-2* в сравнении с гетерозиготным генотипом или гомозиготным по G аллелю, а у носителей AA генотипа экспрессия *COX-2* выше, чем у носителей GG генотипа: при этом гомогенаты ткани, инфицированные *H. pylori* могут стимули-

ровать активность COX-2 промотора в большей степени и особенно в присутствии A аллеля [26]. Преобладающая экспрессия *COX-2* в высоко- и умеренно дифференцированных карциномах интестинального типа, а также в предшествующих раку изменениях, таких как дисплазия эпителия и кишечная метаплазия, была продемонстрирована и в другом исследовании [23]. Кроме того, показана корреляция между COX-2 экспрессией и VEGF, что говорит об усилении процессов ангиогенеза в этой группе опухолей.

p53

Белок *p53* является продуктом гена-супрессора опухоли *p53* и экспрессируется во всех клетках организма. Ген занимает 20 Kb геномной ДНК, локализован на коротком плече 17 хромосомы, содержит 11 экзонов и кодирует белок, который играет критическую роль в транскрипции ДНК, регуляции клеточного цикла, при сильном стрессовом сигнале – в запуске апоптоза, а также в подавлении опухолевого роста [44]. Функция *p53* гена чаще нарушается из-за потери гетерозиготности и мутации (чаще всего в экзонах 5–8), чем из-за метилирования ДНК. Эти изменения в гене *p53* ведут к потере белком *p53* функции супрессора опухоли, что приводит к развитию и прогрессированию опухолей разных локализаций у человека. Результатом полиморфизма кодона 72 в экзоне 4 гена *p53* является продукция белка с вариантами в аминокислотном составе (Arg – аргинином или Pro – пролином), что, в свою очередь, связано с риском развития некоторых видов рака. Предполагается, что гиперэкспрессия *p53* чаще встречается на ранних стадиях интестинального типа опухоли и, наоборот, нарушения в экспрессии *p53* редко обнаруживаются на ранних стадиях диффузного типа РЖ и имеют тенденцию выявляться при прогрессировании заболевания [27]. При исследовании соматического мутагенеза гена *p53* у больных РЖ в ДНК, выделенной из резецированного желудка, выявлено увеличение частоты генотипа Pro/Pro при существенном снижении доли гетерозигот Arg/Pro. Частота соматических мутаций *p53* в 5, 7, 8 экзонах составила 70,8 % [1].

BCL2

Для реализации своих функций *p53* нуждается в генах семейства BCL, белковые продукты которых оказывают порой диаметрально противоположное действие на апоптоз и пролиферацию. Ген *BCL2*

выполняет уникальную среди онкогенов функцию негативного регулятора апоптоза. Подавление апоптоза осуществляется через блокаду кальциевых каналов клеточных мембран, что, в свою очередь, усиливает пролиферацию и способствует дифференцировке клеток. Белок BCL2 экспрессируется целым рядом гемопоэтических клеток, а также определяется в малигнизированном и не связанном с опухолью эпителии. Потеря гетерозиготности в локусе гена *BCL2* часто встречается при РЖ. Пациенты с *Bcl-2+* опухолями показывают лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с *Bcl-2-* [24].

ВАХ

Ген *ВАХ* кодирует белок, принадлежащий к *BCL* семейству, который, наоборот, синергически взаимодействуют с *p53*, подавляя пролиферацию и усиливая апоптоз. Негативная экспрессия белка *ВАХ* связана с нарушениями дифференцировки клеток, метастазированием в лимфатические узлы и более короткой выживаемостью при РЖ [6]. Таким образом, баланс между белковыми продуктами этих генов (*p53*, *BCL2*, *ВАХ*) определяет равновесие между пролиферацией и апоптозом.

c-тус

Ген *c-тус* кодирует многофункциональный ядерный фосфопротеин, играющий роль в регуляции клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации. Его функция заключается в регуляции транскрипции специфических генов-мишеней. Показано значительное повышение экспрессии белка *c-тус* при РЖ, особенно в случае высокодифференцированных карцином [32].

Циклин Е

Ген циклина Е амплифицируется в 15–20 % РЖ. Его гиперэкспрессия коррелирует с инвазивными и пролиферативными характеристиками опухоли и может быть маркером её агрессивности. Однако недавнее исследование показало отсутствие различия в выживаемости у пациентов с циклин Е-позитивными и циклин Е-негативными опухолями [20].

Е-кадгерин

Е-кадгерин (увоморулин) принадлежит к семейству трансмембранных кальций-зависимых гликопротеинов, обеспечивающих адгезивные межклеточные контакты эпителиальных клеток. Ген, кодирующий Е-кадгерин, *CDH1*, был одним среди первых, относящихся к генам-супрессорам

инвазии. Мутации гена *CDH1* со снижением экспрессии белка Е-кадгерина дестабилизируют связи между клетками, являются одним из основных механизмов инвазии и приводят к так называемому рассыпному диффузному типу роста опухоли при РЖ. Около 25–40 % наследственных диффузных форм РЖ являются результатом потери гетерозиготности по гену Е-кадгерина [8]. Еще в 1998 г. было продемонстрировано, что ген, кодирующий молекулу Е-кадгерина (*CDH1*), является ответственным за высокую распространенность диффузного РЖ во многих поколениях большой семьи маори из Новой Зеландии [15]. Выделение наследственного диффузного РЖ, ассоциированного с *CDH1*, привело к организации группы ученых, объединившей разных специалистов в Международный консорциум (International Gastric Cancer Linkage Consortium – IGCLC) по разработке критериев наследственного РЖ.

Таким образом, РЖ относится к группе гетерогенных заболеваний, в основе которых находится комплекс генетических нарушений, определяющих свойство неконтролируемого роста и способность к метастазированию. Достижения в молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы инициализации и прогрессирования злокачественных образований. Влияние конкретных генетических нарушений, лежащих в основе опухолевого роста, позволяет обнаруживать специфические молекулярные маркеры и разрабатывать на их основе тесты ранней диагностики опухолей, что особенно актуально для семей с высоким риском развития рака. Изучение генетических дефектов может быть важным для лучшего понимания связи генотипа и фенотипа среди больных в семьях с РЖ. Дальнейшее изучение этой проблемы пополнит знания об особенностях мутационного процесса в разных популяциях, структурно-функциональных особенностях генов и будет способствовать практической диагностике наследственной предрасположенности к РЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин Е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Воевода М.И. Генетический статус *p53* при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм кодона 72 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 2. С. 205–209.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2. (прил. 1). С. 52–90.

3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–10.
4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир. 2000. С. 26–30; 34–56.
5. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 55–66.
6. Anagnostopoulos G.K., Stefanou D., Arkoumani E., Chalkley L., Karagiannis J., Paraskeva K., Mathou N., Dellaporta E., Tsianos E., Agnantis N.J. Expression of Bax protein in gastric carcinomas. A clinicopathological and immunohistochemical study // Acta. Gastroenterol. Belg. 2007. Vol. 70. P. 285–289.
7. Bamias A.T., Bai M.C., Agnantis N.J., Michael M.C., Alamanos Y.P., Stefanaki S.V., Razi E.D., Skarlos D.V., Kappas A.M., Pavlidis N.A. Prognostic significance of the deleted in colorectal cancer gene protein expression in high-risk resected gastric carcinoma // Cancer Invest. 2003. Vol. 21. P. 333–340.
8. Becker K.F., Keller G., Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer // Surg. Oncol. 2000. Vol. 9. P. 5–11.
9. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // Cancer Res. 1998. Vol. 58. P. 5248–5257.
10. Buffart T.E., Overmeier R.M., Steenberg R.D., Tijssen M., van Grieken N.C., Snijders P.J., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. MAL promoter hypermethylation as a novel prognostic marker in gastric cancer // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 99. P. 1802–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6604777.
11. Buffart T.E., van Grieken N.C., Tijssen M., Coffa J., Ylstra B., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. High resolution analysis of DNA copy-number aberrations of chromosomes 8, 13, and 20 in gastric cancers // Virchows Arch. 2009. Vol. 455. P. 213–223. doi: 10.1007/s00428-009-0814-y.
12. Cancer incidence in five continents. IARC Press. 1996.
13. Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D., Pascale V., Pinto E., Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma // Arch. Surg. 2009. Vol. 144. P. 722–727. doi: 10.1001/archsurg.2009.42.
14. Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands // J. Natl. Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 1600–1608.
15. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scouler R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // Nature. 1998. Vol. 392. P. 402–405.
16. Hsu P.I., Hsieh H.L., Lee J., Lin L.F., Chen H.C., Lu P.J., Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol. 16. P. 1686–1694. doi: 10.1245/s10434-009-0428-2.
17. Iacopetta B.J., Soong R., House A.K., Hamelin R. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes // J. Pathol. 1999. Vol. 187. P. 428–432.
18. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics // Carcinogenesis. 2008. Vol. 29. P. 673–680.
19. Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frameshift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability // Hum. Pathol. 2009. Vol. 40. P. 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
20. Kouraklis G., Katsoulis I.E., Theocharis S., Tsourouflis G., Xipolitas N., Glinavou A., Sioka C., Kostakis A. Does the expression of cyclin E, pRb, and p21 correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma? // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. P. 1015–1020. doi: 10.1007/s10620-008-0464-y.
21. La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer // Cancer. 1992. Vol. 70. P. 50–55.
22. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histological classification // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965. Vol. 64. P. 31–49.
23. Lazar D., Taban S., Ardeleanu C., Simionescu C., Sporea I., Cornianu M., Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival // Rom. J. Morphol. Embryol. 2008. Vol. 49. P. 371–379.
24. Lee H.K., Lee H.S., Yang H.K. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer // Int. J. Colorectal. Dis. 2003. Vol. 18. P. 518–525.
25. Leung W.K., To K.F., Chu E.S., Chan M.W., Bai A.H., Ng E.K., Chan F.K., Sung J.J. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 2190–2194.
26. Liu F., Pan K., Zhang X., Zhang Y., Zhang L., Ma J., Dong C., Shen L., Li J., Deng D., Lin D., You W. Genetic variants in cyclooxygenase-2, expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1975–1984.
27. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma // Pathol. Int. 2001. Vol. 51. P. 440–444.
28. Ono H., Kondo H., Gotoda T., Shirao K., Yamaguchi H., Saito D., Hosokawa K., Shimoda T., Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer // Gut. 2001. Vol. 48. P. 225–229.
29. Otsubo T., Akiyama Y., Yanagihara K., Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 98. P. 824–831. doi: 10.1038/sj.bjc.6604193.
30. Ottini L., Falchetti M., Saieva C., De Marco M., Masala G., Zanna I., Paglierani M., Giannini G., Gulino A., Nesi G., Mariani Costantini R., Palli D. MRE11 expression is impaired in gastric cancer with microsatellite instability // Carcinogenesis. 2004. Vol. 25. P. 2337–2343.
31. Palli D., Galli M., Caporaso N.E., Cipriani F., Decarli A., Saieva C., Fraumeni J.F. Jr., Buiatti E. Family history and risk of stomach cancer in Italy // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1994. Vol. 3. P. 15–18.
32. Sanz-Ortega J., Steinberg S.M., Moro E., Saez M., Lopez J.A., Sierra E., Sanz-Espounera J., Merino M.J. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer // Histol. Histopathol. 2000. Vol. 15. P. 455–462.
33. Scartozzi M., Galizia E., Freddari F., Berardi R., Cellerino R., Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // Cancer Treat. Rev. 2004. Vol. 30. P. 451–459.
34. Schlemper R.J., Kato Y., Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists // J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 445–456.
35. Shi H., Xu J.M., Hu N.Z., Xie H.J. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. P. 1421–1426.
36. Simpson A.J., Caballero O.L., Pena S.D. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer // Trends Mol. Med. 2001. Vol. 7. P. 76–80.

37. Sugai T, Habano W, Jiao Y.F., Suzuki M., Takagane A., Nakamura S. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers // *Oncology*. 2005. Vol. 68. P. 548–557.
38. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci. Publ.* 2004. P. 327–349.
39. Toyokawa T, Yashiro M., Hirakawa K. Co-expression of keratinocyte growth factor and K-sam is an independent prognostic factor in gastric carcinoma // *Oncol. Rep.* 2009. Vol. 21. P. 875–880.
40. Tsugawa K., Yonemura Y., Hirono Y., Fushida S., Kaji M., Miwa K., Miyazaki I., Yamamoto H. Amplification of the c-met, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor gene in human gastric cancers: correlation to clinical features // *Oncology*. 1998. Vol. 55. P. 475–481.
41. Ushijima T., Sasako M. Focus on gastric cancer // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. P. 121–125.
42. Vidal O., Metges J.P., Elizalde I., Valentini M., Volant A., Molina R., Castells A., Pera M. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 1443–1451. doi: 10.1002/bjs.6780.
43. Watson P., Lynch H.T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 677–85.
44. Wynford D., Thomas J., Blaydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 29–36.
45. Yu J., Cheng Y.Y., Tao Q., Lam C.N., Geng H., Tian L.W., Wong Y.P., Tong J.H., Ying J.M., Jin H., To K.F., Chan F.K., Sung J.J. Methylation of protocadherin 10, a novel tumor suppressor, is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 640–651. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.050.
46. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., Qu J.H., Guo M.Z., Gong Y., Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer // *World J. Surg.* 2009. Vol. 33. P. 2112–2118. doi: 10.1007/s00268-009-0142-z.
47. Zhao P., Liu W., Lu Y.L. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 5735–5738.
48. Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray // *J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 60. P. 273–277.

Поступила 17.01.14

REFERENCES

- Beljavskaia V.A., Vardosanidze V.K., Smirnova O.Ju., Karakin E.I., Savkin I.V., Gervas P.A., Cherdynceva N.V., Voevoda M.I. Genetic status of p53 in stomach cancer: Somatic mutations and polymorphism of codon 72 // *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2006. № 2. P. 205–209. [in Russian]
- Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer incidence among the population of Russia and the CIS countries in 2006 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2008. Vol. 19 (2). Suppl. 1. P. 52–90. [in Russian]
- Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D. Current strategy of surgical treatment for gastric cancer // *Sovremennaja onkologija*. 2000. Vol. 2 (1). P. 4–10. [in Russian]
- Zaridze D.G. Epidemiology and etiology of cancer. *Carcinogenesis*. M.: Nauchnyj mir, 2000. P. 26–30; 34–56. [in Russian]
- Stepanov I.V., Zav'jalova M.V., Grigor'eva E.S., Bukurova Ju.A., Afanas'ev S.G., Cherdynceva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic characteristics of intestinal and diffuse types of gastric carcinomas // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 4. P. 55–66. [in Russian]
- Anagnostopoulos G.K., Stefanou D., Arkoumani E., Chalkley L., Karagiannis J., Paraskeva K., Mathou N., Dellaporta E., Tsianos E., Agnantis N.J. Expression of Bax protein in gastric carcinomas. A clinicopathological and immunohistochemical study // *Acta. Gastroenterol. Belg.* 2007. Vol. 70. P. 285–289.
- Bamias A.T., Bai M.C., Agnantis N.J., Michael M.C., Alamanos Y.P., Stefanaki S.V., Razi E.D., Skarlos D.V., Kappas A.M., Pavlidis N.A. Prognostic significance of the deleted in colorectal cancer gene protein

expression in high-risk resected gastric carcinoma // *Cancer Invest*. 2003. Vol. 21. P. 333–340.

- Becker K.F., Keller G., Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer // *Surg. Oncol*. 2000. Vol. 9. P. 5–11.
- Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // *Cancer Res*. 1998. Vol. 58. P. 5248–5257.
- Buffart T.E., Overmeer R.M., Steenberg R.D., Tijssen M., van Grieken N.C., Snijders P.J., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. MAL promoter hypermethylation as a novel prognostic marker in gastric cancer // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 99. P. 1802–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6604777.
- Buffart T.E., van Grieken N.C., Tijssen M., Coffa J., Ylstra B., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. High resolution analysis of DNA copy-number aberrations of chromosomes 8, 13, and 20 in gastric cancers // *Virchows Arch*. 2009. Vol. 455. P. 213–223. doi: 10.1007/s00428-009-0814-y.
- Cancer incidence in five continents. IARC Press. 1996.
- Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D., Pascale V., Pinto E., Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma // *Arch. Surg.* 2009. Vol. 144. P. 722–727. doi: 10.1001/archsurg.2009.42.
- Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands // *J. Natl. Cancer Inst.* 1994. Vol. 86. P. 1600–1608.
- Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 402–405.
- Hsu P.I., Hsieh H.L., Lee J., Lin L.F., Chen H.C., Lu P.J., Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol*. 2009. Vol. 16. P. 1686–1694. doi: 10.1245/s10434-009-0428-2.
- Iacopetta B.J., Soong R., House A.K., Hamelin R. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes // *J. Pathol.* 1999. Vol. 187. P. 428–432.
- Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29. P. 673–680.
- Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frameshift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability // *Hum. Pathol.* 2009. Vol. 40. P. 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
- Kouraklis G., Katsoulis I.E., Theocharis S., Tsourouftis G., Xipolitis N., Glinavou A., Sioka C., Kostakis A. Does the expression of cyclin E, pRb, and p21 correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma? // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. P. 1015–1020. doi: 10.1007/s10620-008-0464-y.
- La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer // *Cancer*. 1992. Vol. 70. P. 50–55.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965. Vol. 64. P. 31–49.
- Lazar D., Taban S., Ardeleanu C., Simionescu C., Sporea I., Cornianu M., Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2008. Vol. 49. P. 371–379.
- Lee H.K., Lee H.S., Yang H.K. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2003. Vol. 18. P. 518–525.

25. Leung W.K., To K.F., Chu E.S., Chan M.W., Bai A.H., Ng E.K., Chan F.K., Sung J.J. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer // *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 2190–2194.
26. Liu F., Pan K., Zhang X., Zhang Y., Zhang L., Ma J., Dong C., Shen L., Li J., Deng D., Lin D., You W. Genetic variants in cyclooxygenase-2, expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1975–1984.
27. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Tsushimi M., Oga A., Kawachi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma // *Pathol. Int*. 2001. Vol. 51. P. 440–444.
28. Ono H., Kondo H., Gotoda T., Shirao K., Yamaguchi H., Saito D., Hosokawa K., Shimoda T., Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer // *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 225–229.
29. Otsubo T., Akiyama Y., Yanagihara K., Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 98. P. 824–831. doi: 10.1038/sj.bjc.6604193.
30. Ottini L., Falchetti M., Saieva C., De Marco M., Masala G., Zanna I., Paglierani M., Giannini G., Gulino A., Nesi G., Mariani Costantini R., Palli D. MRE11 expression is impaired in gastric cancer with microsatellite instability // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. P. 2337–2343.
31. Palli D., Galli M., Caporaso N.E., Cipriani F., Decarli A., Saieva C., Fraumeni J.F. Jr., Buiatti E. Family history and risk of stomach cancer in Italy // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1994. Vol. 3. P. 15–18.
32. Sanz-Ortega J., Steinberg S.M., Moro E., Saez M., Lopez J.A., Sierra E., Sanz-Esponera J., Merino M.J. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer // *Histol. Histopathol*. 2000. Vol. 15. P. 455–462.
33. Scartozzi M., Galizia E., Freddari F., Berardi R., Cellerino R., Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // *Cancer Treat. Rev*. 2004. Vol. 30. P. 451–459.
34. Schlemper R.J., Kato Y., Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists // *J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 36. P. 445–456.
35. Shi H., Xu J.M., Hu N.Z., Xie H.J. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma // *World J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 9. P. 1421–1426.
36. Simpson A.J., Caballero O.L., Pena S.D. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer // *Trends Mol. Med*. 2001. Vol. 7. P. 76–80.
37. Sugai T., Habano W., Jiao Y.F., Suzuki M., Takagane A., Nakamura S. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers // *Oncology*. 2005. Vol. 68. P. 548–557.
38. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci. Publ*. 2004. P. 327–349.
39. Toyokawa T., Yashiro M., Hirakawa K. Co-expression of keratinocyte growth factor and K-sam is an independent prognostic factor in gastric carcinoma // *Oncol. Rep*. 2009. Vol. 21. P. 875–880.
40. Tsugawa K., Yonemura Y., Hirono Y., Fushida S., Kaji M., Miwa K., Miyazaki I., Yamamoto H. Amplification of the c-met, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor gene in human gastric cancers: correlation to clinical features // *Oncology*. 1998. Vol. 55. P. 475–481.
41. Ushijima T., Sasako M. Focus on gastric cancer // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. P. 121–125.
42. Vidal O., Metges J.P., Elizalde I., Valentini M., Volant A., Molina R., Castells A., Pera M. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer // *Br. J. Surg*. 2009. Vol. 96. P. 1443–1451. doi: 10.1002/bjs.6780.
43. Watson P., Lynch H.T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 677–85.
44. Wynford D., Thomas J., Blaydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 29–36.
45. Yu J., Cheng Y.Y., Tao Q., Lam C.N., Geng H., Tian L.W., Wong Y.P., Tong J.H., Ying J.M., Jin H., To K.F., Chan F.K., Sung J.J. Methylation of protocadherin 10, a novel tumor suppressor, is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 640–651. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.050.
46. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., Qu J.H., Guo M.Z., Gong Y., Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer // *World J. Surg*. 2009. Vol. 33. P. 2112–2118. doi: 10.1007/s00268-009-0142-z.
47. Zhao P., Liu W., Lu Y.L. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients // *World J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. P. 5735–5738.
48. Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray // *J. Clin. Pathol*. 2007. Vol. 60. P. 273–277.