

## ВКЛАД НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И СОВОКУПНОСТИ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

П. В. Ершов , Е. М. Веселовский, Ю. С. Константинова

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Прогноз рака желудка (РЖ) обычно неблагоприятен: пятилетняя выживаемость в большинстве регионов составляет 20–30%. Выявление злокачественного новообразования на ранних стадиях, так же как и своевременное исключение факторов риска, помогут снизить смертность от РЖ. В обзоре обсуждаются данные публикаций по мета-анализу 40 эндогенных и экзогенных факторов, связанных с РЖ. Статистически значимый риск РЖ был ассоциирован с семейным анамнезом; некоторыми диетическими особенностями (высокое потребление жареного и копченого красного мяса, горячей пищи, маринованных продуктов, поваренной соли (свыше 5–6 г/сут.), нитратов (свыше 20 мг/л питьевой воды); стилем жизни (табакокурение, потребление опиума, крепкого алкоголя и пива, стресс); такими заболеваниями, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные нарушения; инфекциями (*Helicobacter pylori*, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна–Барр); ионизирующим излучением; профессиональными вредностями. Данные о связи риска РЖ с потреблением кофе, чая, пищи с высоким содержанием жиров и быстроусваиваемых углеводов, фолиевой кислоты, продолжительностью сна, содержанием холестерина крови оказались противоречивыми, вследствие отсутствия согласованности результатов когортных исследований и «случай–контроль». Около 3% всех случаев РЖ обусловлены наследственными синдромами, ассоциированными с патогенными вариантами генов *CDH1*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *TP53*, *MYH*, *APC*, *PTEN*, *ATM*, *BRCA1* и др.

**Ключевые слова:** рак желудка, фактор риска, генетический полиморфизм, наследственный синдром, профессиональная вредность

**Вклад авторов:** П. В. Ершов — поиск литературы, написание текста статьи, Е. М. Веселовский — поиск литературы, написание главы «Генетические факторы риска РЖ», редактирование статьи, Ю. С. Константинова — поиск литературы, концептуализация и редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Павел Викторович Ершов  
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, г. Москва, 119121; pavel79@inbox.ru

**Статья получена:** 26.10.2020 **Статья принята к печати:** 25.11.2020 **Опубликована онлайн:** 18.12.2020

**DOI:** 10.47183/mes.2020.023

## ROLE OF HEREDITY, ENDOGENOUS AND EXOGENOUS FACTORS IN GASTRIC CANCER

Ershov PV , Veselovsky EM, Konstantinova YuS

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of FMBA, Moscow, Russia

Gastric cancer (GC) usually has an unfavorable prognosis: the five-year survival rate is 20–30% in most world regions. Timely diagnosis and prevention of risk factors may reduce mortality from GC. This review discusses the meta-analyses of 40 endogenous and exogenous factors associated with GC. GC is significantly associated with family history; dietary preferences (increased consumption of roast and smoked red meat, hot foods, pickles, salt (over 5–6 g/day), nitrates (over 20 mg/L drinking water); lifestyle (smoking, opium use, strong alcohol, beer, stress); some diseases including gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus, obesity, and autoimmune disorders; infections (*Helicobacter pylori*, human papillomavirus, Epstein-Barr virus); ionizing radiation, and professional hazards. Data suggesting associations between the risk of GC and the consumption of coffee, tea, high-fat foods, simple carbohydrates, folic acid, sleep duration, and blood cholesterol turned out to be conflicting due to the inconsistencies of the results between cohort and case-control studies. About 3% of all gastric cancers are linked to hereditary syndromes associated with pathogenic variants of *CDH1*, *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A*, *TP53*, *MYH*, *APC*, *PTEN*, *ATM*, *BRCA1*, and some other genes.

**Keywords:** gastric cancer, risk factors, polymorphism, hereditary syndrome, occupational hazards

**Author contribution:** Ershov PV performed literature search and wrote the draft of the manuscript; Veselovsky EM performed literature search, wrote the *Genetic factors for GC risk* section and edited the manuscript; Konstantinova YuS performed literature search, proposed the concept of the study and edited the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel V. Ershov  
Pogodinskaya, 10, str. 1, Moscow, 119121; pavel79@inbox.ru

**Received:** 26.10.2020 **Accepted:** 25.11.2020 **Published online:** 18.12.2020

**DOI:** 10.47183/mes.2020.023

Рак желудка (РЖ), как правило, диагностируют уже на поздних стадиях заболевания. Комплексная природа неопластической трансформации слизистой оболочки желудка обусловлена совокупным действием эндогенных и экзогенных факторов, от генетического полиморфизма до индивидуальных рисков, таких как образ жизни и профессиональные вредности. Своевременное обнаружение и исключение модифицируемых факторов высокого риска, а также акцент на факторах, снижающих риск РЖ, лежат в основе профилактических противораковых мероприятий. Традиционно считается, что среди основных факторов высокого риска РЖ, помимо мужского пола (риск РЖ в два раза выше, чем у женщин), лидирует бактериальная инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), семейный анамнез, наследственные причины и табакокурение.

Для РЖ характерно континентальное распределение [1]. Заболеваемость распределяется в следующем ряду

в порядке убывания: Восточная Азия, Центральная и Восточная Европа, Южная Америка, Южная Европа, Северная Азия, Северная Европа, Центральная Азия, Северная Америка, Африка. Далее стратификация происходит на уровне регионов (государств), что связывают с этническими, культурными, а также климатическими и геохимическими особенностями ареала проживания популяции. Прогноз выживаемости пациента зависит от стадии РЖ, классификационной принадлежности и молекулярного подтипа. Прогноз обычно довольно неблагоприятный: пятилетняя выживаемость составляет 20–30% в большинстве регионов мира [2], за исключением Японии, где она более 70% (для стадий I и II) [3]. Такие высокие показатели выживаемости могут быть следствием эффективности программ массового скрининга с целью раннего выявления рака *in situ*, которое не приводит к дальнейшему развитию инвазивных форм опухоли.

На сегодняшний день общемировая тенденция в развитии национальных систем здравоохранения — прогресс в лечении *H. pylori* как одного из главных патогенетических факторов РЖ, а также повышение общей медицинской культуры населения, характеризующееся снижением на 3% ежегодных показателей смертности от РЖ во многих государствах, в том числе в РФ [1].

В обзоре обсуждены данные более чем ста зарубежных публикаций, посвященных мета-анализу когортных и «случай–контроль» исследований по оценке связей (ассоциаций) между эндогенными и экзогенными факторами с риском возникновения РЖ, показателями заболеваемости и смертности от РЖ. Глубина литературного поиска составила до 7 лет, однако были упомянуты значимые научные результаты по тематике обзора, опубликованные и в более ранних работах. Обзор касается также вопросов наследственных синдромов, генетического полиморфизма, профессиональных вредностей, ассоциированных с риском РЖ. Подавляющее большинство случаев возникновения РЖ представляет собой аденокарциномы. Авторы многих работ, посвященных мета-анализу, проводят дифференциацию между аденокарциномами, возникающими в кардиальном отделе желудка и в других частях желудка (некардиальные отделы). Поэтому, если не указано иное, в текущем обзоре рак желудка будет соотноситься с аденокарциномами конкретных локализаций.

## Факторы повышенного риска возникновения РЖ

### Диетические факторы

Исследование индивидуальных диетических особенностей, включившее целевую группу со 191 случаем рака кардиального отдела желудка, 190 случаями рака некардиальных отделов и группу контроля из 222 здоровых человек, позволило установить статистически значимую корреляцию между риском развития РЖ и диетическими привычками: нерегулярным приемом пищи, перееданием и недостаточным пережевыванием пищи: отношение шансов (ОШ) = 4,2 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,3–7,7), 4,7 (2,1–10,8) и 2,7 (1,3–5,3) соответственно [4].

### 1. Потребление мяса

Высокий уровень потребления мяса (более 160 г/сут.) вносил вклад в совокупный риск развития РЖ у целевой группы (избыточный вес, высокий индекс массы тела (ИМТ), склонность к потреблению горячего чая и продуктов с высоким содержанием жира). Во-первых, существует стратификация риска возникновения РЖ в зависимости от сортов потребляемого мяса. Установлена прямая (ОШ = 1,87 (95% ДИ 1,01–3,47)) и обратная (ОШ = 0,36 (95% ДИ: 0,19–0,68)) связь между потреблением «красного» и «белого» мяса и риском РЖ соответственно. К категории «красного» мяса относили говядину, мясо ягненка, колбасы, хот-доги, тогда как к «белому» мясу относили преимущественно рыбу и домашнюю птицу. Поскольку рыба содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, в процессе ее приготовления менее вероятно образование N-нитрозосоединений, что препятствует канцерогенезу [5]. Во-вторых, способ обработки мяса, заключающийся в его термической обработке с использованием разогретого жира или запекании на углях, был связан с повышенным риском

РЖ, вследствие образования канцерогенных соединений: ОШ 1,9 (95% ДИ: 1,0–3,6) и ОШ 1,8 (95% ДИ: 1,3–2,6), соответственно [6]. Итак, высокое потребление обработанного красного мяса, которое потенциально может содержать гетероциклические амины, N-нитрозосоединения и полициклические ароматические углеводороды, достоверно связано с увеличением риска возникновения РЖ, а также колоректального рака (КРР) на 20–50% [7, 8]. Очевидно, что риск развития РЖ может быть снижен путем выбора более безопасного способа приготовления и добавления в рацион питания ингибиторов нитрозирования, таких как витамины С, Е, фенольные и другие экстрактивные соединения из свежих овощей и фруктовых соков. Для европейской популяции отсутствие в рационе достаточного количества свежих овощей и фруктов является значимым фактором риска РЖ, равно как и потребление копченых мясных продуктов (колбас, бекона, ветчины) [9]. Кроме того, избыточное поступление экзогенного холестерина с продуктами животного происхождения коррелировало с повышенной частотой возникновения злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе РЖ [10].

### 2. Избыточное поступление в организм поваренной соли

Важность поваренной соли (хлорида натрия) для нормального протекания метаболических процессов сопряжена с системными негативными последствиями при ее избыточном потреблении. Хлорид натрия стимулирует выделение желудочного сока, что ускоряет синтез ДНК, клеточную пролиферацию и возникновение атрофического гастрита [9], который при переходе в хроническую форму, может, по мнению ряда исследователей, провоцировать РЖ. Итак, согласно многим работам, потребление избытка поваренной соли однозначно провоцирует заболеваемость РЖ. Так, в одном из мета-анализов результатов нескольких проспективных когортных исследований авторы пришли к выводу, что высокое и умеренное поступление поваренной соли в организм по сравнению с контролем (менее 5 г/сут.) было в значительной степени связано с повышенным риском РЖ: ОШ 1,68 (95% ДИ: 1,17–2,41) и 1,41 (1,03–1,93) соответственно [11]. Оценку высокосолевой диеты как независимого фактора риска РЖ, с коррекцией на инфекцию *H. pylori*, стаж курения, локализацию опухоли и гистологический тип опухоли, проводили на выборке из 422 пациентов с РЖ и контрольной выборке (649 участников). Было установлено, что в течение года, предшествовавшего началу появления опухолевой симптоматики, лица, добавлявшие соль в уже готовые блюда, имели повышенный риск возникновения РЖ (ОШ = 2,01 (95% ДИ: 1,16–3,46)) [12]. Еще два систематических обзора убедительно подтверждают, что избыточное потребление поваренной соли (более 5–6 г/сут.) было связано с повышенным риском РЖ [13, 14].

### 3. Потребление маринованных продуктов

Традиционные блюда многих национальных кухонь — маринованные продукты, содержащие большие концентрации консервантов (поваренная соль, уксусная и бензойная кислоты, дифенилы, нитраты). Может ли потребление таких продуктов увеличить риски возникновения РЖ? Регулярное потребление маринованных овощей в целевой группе региона Восточной Азии свидетельствовало в пользу наличия повышенного риска РЖ по сравнению с контролем (полное отсутствие). Мета-анализ позволил установить,

что суммарное значение ОШ составляло 1,52 (95% ДИ: 1,37–1,68); для исследований «случай–контроль» ОШ = 1,56 (95% ДИ: 1,39–1,75); для когортных исследований ОШ = 1,32 (95% ДИ: 1,10–1,59) [14]. В другой работе были приведены похожие данные о высокой вероятности негативных последствий наступления РЖ при потреблении маринованных овощей (ОШ = 5,5 (1,4–19,5)) [15].

#### 4. Нитраты

Проблема накопления нитратов в питьевой воде (свыше 20 мг/л) и продукции растениеводства сопряжена с их неблагоприятными эффектами на организм человека. Сообщается, что высокий уровень поступления нитратов коррелировал с повышенным риском заболеваемости и смертности от РЖ [16].

#### 5. Потребление жиров с пищей

Связь между риском РЖ и высоким уровнем потребления растительного масла (ОШ = 4,5 (95% ДИ: 1,00–20,17;  $p = 0,03$ ) и свиного сала (ОШ = 1,4 (95% ДИ: 0,63–3,01)) была установлена для популяции Юго-Восточной Азии [17]. По-видимому, специфические эффекты масел растительного происхождения на опухолевой процесс обусловлены их химическим составом. Например, известная «средиземноморская» диета, в которой оливковое масло является основным компонентом, снижает риск развития некоторых типов рака, что, в частности, связывают с ингибированием гиперэкспрессии онкогена *HER2 (Her-2/ neu, erbB-2)* мононенасыщенной олеиновой кислотой, особенно актуальным при раке молочной железы [18]. Однако употребление трансжиров, таких как частично гидрогенизированный рыбий жир, коррелировало с повышенной заболеваемостью РЖ ( $p = 0,01$ ) [19].

#### 6. Регулярное потребление кофе

Влияние регулярного употребления кофе на процессы неопластической трансформации в ЖКТ является актуальным объектом исследования. Наблюдения показали, что суммарный относительный риск (ОР) развития РЖ на фоне высокого потребления кофе (3–4 чашки/сут.) составлял 0,94 (95% ДИ: 0,80–1,10) по сравнению с низким (1–2 чашки/сут.) и ОР = 0,93 (95% ДИ: 0,88–0,99) в сравнении с контролем (отсутствие кофе в рационе питания). После стратификации исследований по дизайну, полу участников, времени наблюдения и популяциям была обнаружена статистически значимая связь между потреблением кофе и сниженным риском РЖ (ОР = 0,85 (95% ДИ: 0,77–0,95; исследования «случай–контроль») [20]. Однако существует и противоположная точка зрения. Так, анализ подгрупп, стратифицированных по полу участников, региону исследования и времени наблюдения, выявил повышенный риск РЖ (ОР = 1,36 (95% ДИ: 1,06–1,75) [21]. Можно заметить, что более частое и продолжительное потребление кофе имеет вероятность быть фактором повышения риска РЖ, так и наоборот.

#### 7. Потребление горячей пищи и напитков

Исследование «случай–контроль» включало 600 случаев плоскоклеточных карцином пищевода (ESCC), 599 случаев аденокарциномы кардии желудка (GCA), 316 случаев аденокарциномы некардиального отдела желудка (GNCA)

и 1514 контролей. Риск возникновения рака увеличивался на 150–219% у лиц, ежедневно принимавших горячую пищу по сравнению с теми, которые никогда или крайне редко употребляли горячую пищу [22]. Потребление горячего чая тоже было выделено в качестве фактора риска РЖ ( $p < 0,05$ ) [23].

#### 8. Высокое потребление легкоусваиваемых углеводов

Потребление продуктов с высоким гликемическим индексом (ГИ) может увеличить риск развития рака, так как модулирует уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), ассоциированного с развитием диабета. Было показано, что высокое потребление углеводов в значительной степени связано с повышенным риском появления рака толстой кишки и диабета, но не приводило к увеличению частоты РЖ [24].

#### Образ жизни

##### 1. Потребление алкогольных напитков и табакокурение

В сравнении с некурящими лицами, регулярное табакокурение признается значимым фактором риска развития РЖ для мужчин (ОР = 1,62 (95% ДИ 1,50–1,75)) и женщин (ОР = 1,20 (95% ДИ: 1,01–1,43)). Риск возрастает от 1,3 для эпизодического курения до 1,7 для 30 сигарет/сут., а продолжительный стаж курения увеличивал риски рака кардиального и некардиальных отделов желудка: ОР = 1,87 (95% ДИ: 1,31–2,67) и 1,60 (95% ДИ: 1,41–1,80) соответственно [25], а также при продолжительном стаже табакокурения (ОШ = 1,9 (95% ДИ: 0,85–4,50)) [17].

Сразу несколько литературных источников сообщают об общем негативном влиянии потребления алкогольных напитков на риск развития РЖ. Мета-анализ данных 75 исследований [26] показал, что употребление алкоголя в значительной степени связано с риском возникновения рака некардиальных отделов желудка ОШ = 1,19 (95% ДИ: 1,01–1,40;  $p = 0,033$ ) и кардии ОШ = 1,6 (95% ДИ: 0,98–1,39;  $p = 0,087$ ). Относительный риск РЖ при высоком уровне потребления пива и вина, по сравнению с низким, составил 1,13 (95% ДИ: 1,03–1,24;  $p = 0,012$ ) и 0,99 (95% ДИ: 0,84–1,16;  $p = 0,857$ ) соответственно [26]. После корректировки данных на табакокурение, уровень образования и ИМТ, риск РЖ при частом потреблении алкогольных напитков (2–7 раз в неделю) составлял 2,00 (95% ДИ: 1,04–3,82) по сравнению с редкими эпизодами приема алкоголя (несколько раз в год), а также 1,90 (95% ДИ: 1,13–3,18) при потреблении  $\geq 100,0$  г этанола в течение недели. Отношение рисков смертности от РЖ для мужчин, которые потребляли разовую дозу  $\geq 0,5$  л вина (по сравнению с  $< 0,5$  л), было 2,95 (95% ДИ: 1,30–6,68) [27]. Потребление алкоголя свыше 60 г/сут., по сравнению с 0,1–4,9 г, ассоциировалось с увеличением смертности от РЖ (1,65; 95% ДИ: 1,06–2,58). Употребление пива (свыше  $\geq 30$  г алкоголя/сут.) было связано с увеличением заболеваемости РЖ (1,75 (95% ДИ: 1,13–2,73)), однако отсутствовала значимая связь в случае потребления вина или ликера [28].

Таким образом, риск развития РЖ был наименьшим или отсутствовал при умеренном потреблении вина. Это, возможно, обусловлено тем, что содержащиеся в вине экстрактивные вещества (например, полифенольное соединение ресвератрол) обладают широким спектром полезных эффектов: антиоксидантным, противовоспалительным и антиканцерогенным [29].

## 2. Потребление опиума

Четырехлетнее проспективное когортное исследование, включавшее 50 045 участников, 17% из которых употребляли ингаляционный или курительный опиум со средним стажем 12,7 лет, показало, что риск смерти от рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для всех участников исследования составил 1,55 (95% ДИ: 1,24–1,93). В период наблюдения было зафиксировано 387 смертельных исходов от рака ЖКТ, при этом смертность от рака в подгруппе участников, употреблявших опиум, была в 2,21 раза выше (95% ДИ: 1,57–3,31) и находилась в прямой зависимости от используемых доз [30]. Другие авторы сообщают, что потребление опиума было связано с повышенным риском аденокарциномы желудка ОШ = 3,1 (95% ДИ: 1,9–5,1) как кардии, так и некардиальных отделов. По аналогии с предыдущей работой был выявлен дозозависимый эффект (ОШ = 4,5 (95% ДИ: 2,3–8,5)) [31].

## 3. Продолжительность сна

Мета-анализ 25 статей (1 550 524 участника и 86 201 случаев РЖ) позволил выявить, что ни сокращение, ни удлинение продолжительности сна относительно референсного значения (7 ч) не было ассоциировано с повышенным риском образования опухолей [32]. В когортном проспективном исследовании, включавшем 173 327 мужчин и 123 858 женщин в возрасте 51–72 лет, был установлен значительный риск смерти от РЖ среди мужчин — 1,29 (95% ДИ: 1,05–1,59;  $p = 0,03$ ) при длительности сна 5–6 ч в сравнении с 7–8 ч. Для женщин, наоборот, был выявлен сниженный риск смерти от РЖ — 0,76 (0,24–2,41) при длительности сна менее 5 ч. Следует сказать, что средневзвешенный риск развития других типов рака существенно не коррелировал с отклонениями в продолжительности сна по сравнению с контрольной группой [33], что оказалось сопоставимо с данными других исследований [34].

## 4. Хронический стресс

Известна психосоматическая параллель между уровнем стресса и развитием гастритов (или язвы желудка и двенадцатиперстной кишки) [35], которые в сочетании с воспалительными процессами, могут быть факторами предрасположенности к новообразованиям [36]. Стрессовый фактор ухудшает течение онкологических заболеваний желудка, и выяснению молекулярного механизма данного явления посвящена одна из работ [37]. Было установлено, что экспрессия  $\beta_2$ -адренергического рецептора (ADRB2) увеличивалась в опухоли и положительно коррелировала с ее размером, клинической стадией и метастазированием в лимфатические узлы. Индуцированная гормоном стресса активация сигнального пути с участием ADRB2 играла решающую роль в прогрессировании опухолевого роста и метастазировании. Эти данные указывали на то, что регуляция прогрессирования опухоли может включать в себя  $\beta_2$ -блокаду (например, пропранололом) в дополнение к существующим методам лечения [37].

### Фармакотерапия

#### 1. Нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин

Данный класс лекарственных средств, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), представлен

потенциальными агентами для химиопрофилактики РЖ, поскольку показано, что их использование снижает риск его развития [38]. Но вместе с тем остаются малоизученными многие вопросы, касающиеся оптимальных дозировок и продолжительности лечения. Возможными механизмами подавляющего действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) на канцерогенез являются способность этой группы лекарств вызывать апоптоз в эпителиальных клетках и регулировать ангиогенез как через ЦОГ-зависимые и ЦОГ-независимые сигнальные пути [39]. В популяционное исследование «случай–контроль» были включены лица в возрасте 30–79 лет с диагностированной эзофагеальной аденокарциномой ( $n = 293$ ), плоскоклеточной карциномой пищевода ( $n = 221$ ), некардиальным раком желудка ( $n = 368$ ) и раком кардии ( $n = 261$ ). Контрольная группа состояла из 695 участников. Продолжительный прием аспирина в течение периода наблюдений от 2 до 5 лет снижал риск развития вышеуказанных новообразований: ОШ = 0,37 (95% ДИ: 0,24–0,58), 0,49 (95% ДИ: 0,28–0,87), 0,46 (95% ДИ: 0,31–0,68) соответственно, в сравнении с контролем (не принимали аспирин), за исключением рака кардии (ОШ = 0,80 (95% ДИ: 0,54–1,19)) [40].

## 2. Статины

Связь между содержанием холестерина в крови и риском РЖ остается противоречивой. Статины традиционно снижают продукцию эндогенного холестерина при терапии метаболических нарушений, хотя способны проявлять и антинеопластическую активность [41]. Мета-анализ, обобщивший 26 рандомизированных контролируемых и 8 наблюдательных исследований, включавших более 7000 случаев РЖ, показал, что статины, в среднем, на 30% снижали риск развития РЖ (ОР = 0,73 (95% ДИ: 0,58–0,93)) [42].

### Хронические заболевания

#### 1. Гастроэзофагеальный рефлюкс

Во многих работах была установлена статистическая значимая взаимосвязь между ГЭРБ и риском развития рака кардиального отдела желудка [43, 44]. Так, в большинстве исследований наличие ГЭРБ ассоциировалось с двух–пятикратным увеличением заболеваемости РЖ. В то же время есть упоминания об отсутствии или обратной связи между ГЭРБ и раком некардиального отдела желудка [43–45].

#### 2. Метаболический синдром

Нарушение обмена веществ может служить дополнительным фактором риска возникновения различных типов рака, а также влиять на общую выживаемость онкологических пациентов. Ретроспективно были проанализированы клинико-патологические данные целевой группы, включающей 808 пациентов с РЖ и метаболическим синдромом (МС) в анамнезе. Контрольная группа состояла из 1146 человек. У пациентов целевой группы был отмечен высокий уровень триглицеридов крови ( $p = 0,007$ ), более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ( $p < 0,001$ ) и более высокая частота встречаемости гипертонической болезни ( $p < 0,001$ ) и диабета (ОШ = 1,86 (95% ДИ: 1,39–2,48)). МС был ассоциирован со слабо дифференцированной

карциномой РЖ и более поздними патологическими стадиями по классификации TNM [46].

Сахарный диабет II типа — самое распространенное в мире эндокринное заболевание, которое характеризуется гипергликемией вследствие дефектов секреции и метаболизма инсулина. В ряде клинических исследований изучали причинно-следственную связь сахарного диабета со злокачественными новообразованиями. По крайней мере, два исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом отмечался повышенный риск рака печени, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, почек и молочной железы [47, 48]. По результатам проспективного когортного исследования сообщалось о наличии ассоциации между ранним развитием РЖ и гипергликемией ( $p = 0,000$ ; ОШ = 1,066), инсулинорезистентностью ( $p = 0,024$ ; ОШ = 1,084), содержанием гликированного гемоглобина A1C (HbA1C) ( $p = 0,004$ ; ОШ = 3,225) а также низким содержанием общего холестерина крови ( $p = 0,005$ ; ОШ = 1,015). Кроме того, было обнаружено отсутствие значимой связи риска раннего РЖ с содержанием адипонектина — гормона крови, секрецию которого стимулирует инсулин [49]. Гипергликемия (концентрация глюкозы  $\geq 5,3$  ммоль/л) увеличивала риск РЖ, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* [50]. Было обнаружено также, что концентрация HbA1c  $\geq 6,0\%$  (42 ммоль/л), скорректированная на пол, возраст пациентов и серопозитивность к *H. pylori*, была статистически значимым фактором риска развития РЖ [50]. Аналогично, подтверждена взаимосвязь неблагоприятной общей выживаемости пациентов с РЖ ((1,73 (95% ДИ: 1,08–2,79) и риска смерти от рака кардии (3,40 (95% ДИ: 1,45–7,97) при наличии в анамнезе сахарного диабета II типа. Концентрация HbA1C  $\geq 6,0\%$  (42 ммоль/л) была эндогенным маркером повышенной смертности от РЖ (1,68 (95% ДИ: 1,07–2,63)) [51].

Взаимосвязь между содержанием холестерина в крови и риском РЖ до сих пор точно не установлена из-за несогласованности результатов когортных исследований и исследований «случай–контроль» [52]. Тем не менее высокое содержание холестерина нельзя игнорировать, если были выявлены другие факторы риска РЖ. Результаты мультивариативного дисперсионного анализа свидетельствовали в пользу наличия статистически значимой связи между риском дисплазии желудка (скорректированным на возраст и пол) и содержанием глюкозы 100–125 мг/100 мл (ОР = 2,261; 95% ДИ: 1,147–4,457); общего холестерина  $\geq 240$  мг/200 мл (ОР = 6,299; 95% ДИ: 1,277–31,076); липопротеинов низкой плотности 130–159 мг/100 мл (ОР = 0,250; 95% ДИ: 0,069–0,903) и метаболическим синдромом (ОР = 2,177; 95% ДИ: 1,082–4,379) [53].

### 3. Ожирение

Растущее число онкологических заболеваний, имеющих доказанную связь с ожирением, ставит последнее в приоритет общественного здравоохранения. В мировом масштабе доля таких ЗНО составляет 11,9% (мужчины) и 13,1% (женщины). Существуют доказательства того, что избыточная масса тела может увеличивать риск развития рака, по меньшей мере, 13 локализаций, включая карциномы эндометрия, пищевода, почек и поджелудочной железы; гепатоцеллюлярную карциному; рак кардии желудка; менингиому; множественную миелому; колоректальный рак, постменопаузальный рак молочной

железы, раки яичников, желчного пузыря и щитовидной железы [54]. Подчеркивается, что абдоминальное ожирение представляет собой значимый фактор риска развития РЖ [52, 55–57]. После коррекции на возраст, потребление алкоголя, табакокурение, семейный анамнез и содержание общего холестерина крови ИМТ от 27,5 до 29,9 был ассоциирован с риском развития дисплазии желудка третьей степени у мужчин (ОШ = 1,87; 95% ДИ: = 1,24–2,81) и у женщин (ОШ = 2,72; 95% ДИ: 1,44–5,16). Риск развития дисплазии кардии у мужчин с ИМТ 27,5–29,9 составлял ОШ = 1,78 (95% ДИ: 1,02–3,10), с ИМТ  $\geq 30,0$  — ОШ = 2,54 (95% ДИ: 1,27–5,08); у женщин с ИМТ 27,5–29,9 — ОШ = 2,88 (95% ДИ: 1,27–6,55), ИМТ  $\geq 30,0$  — ОШ = 2,77 (95% ДИ: 1,36–5,64 [52]. Анализ 2130 случаев рака в выборке из 913 182 пациентов, продемонстрировал, что ожирение увеличивало риск гастроэзофагеального рака и РЖ на 49–68% и 33–48% соответственно [57].

### 4. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания могут выступать в качестве альтернативного этиологического фактора хронического воспаления слизистой оболочки желудка, что увеличивает вероятность запуска канцерогенных процессов. Систематический обзор 52 обсервационных исследований выявил связь некоторых аутоиммунных заболеваний с развитием РЖ (ОШ = 1,37; 95% ДИ: 1,24–1,52) [58]. Так, в частности, показана достоверная связь следующих заболеваний с риском развития РЖ: дерматомиозит (ОШ = 3,69; 95% ДИ: 1,74–7,79), пернициозная анемия (ОШ = 2,84; 95% ДИ: 2,30–3,50), болезнь Аддисона (ОШ = 2,11; 95% ДИ: 1,26–3,53), герпетический дерматит (ОШ = 1,74; 95% ДИ: 1,02–2,97), IgG4-ассоциированные заболевания (ОШ = 1,69; 95% ДИ: 1,00–2,87), первичный билиарный цирроз (ОШ = 1,64; 95% ДИ: 1,13–2,37), сахарный диабет I типа (ОШ = 1,41; 95% ДИ: 1,20–1,67), системная красная волчанка (ОШ = 1,37; 95% ДИ: 1,01–1,84) и болезнь Грейвса (ОШ = 1,27; 95% ДИ: 1,06–1,52) [58].

### Инфекции

#### 1. *Helicobacter pylori*

При всех прочих скорректированных факторах риска, инфекция *Helicobacter pylori* имеет крайне важное значение в этиологии и раннем начале РЖ [59]. Суммарный риск РЖ у пациентов, серопозитивных к *H. pylori* и склонных к высокому потреблению поваренной соли, был примерно в 10 раз выше, чем в контрольной группе (отсутствие антител к *H. pylori* и низкосолевая диета). Было показано также, что инфекция *H. pylori* ухудшает прогноз развития РЖ при наличии рака в семейном анамнезе и табакокурения [60]. Интересные наблюдения были описаны в работе, в которой обнаружили связь между системой антигена Льюиса и риском РЖ [61]. Пациенты с РЖ и диагностированным инфицированием *H. pylori* имели более высокую частоту фенотипа Lea<sup>a</sup>b<sup>-</sup>, для которого предрасположенность к РЖ была в 3,15 раз выше по сравнению с фенотипом Lea<sup>a</sup>b<sup>+</sup> [61]. В другом мета-анализе обобщены данные 22 исследований и показано, что у пациентов, прошедших успешную эрадикацию *H. pylori*, риск развития РЖ был ниже, чем у тех, которые не получали эрадикационную терапию (0,53; 95% ДИ: 0,44–0,64). Эрадикация *H. pylori* обеспечила стабильный терапевтический эффект для бессимптомно инфицированных лиц (0,62; 95% ДИ: 0,49–0,79)

и больных, прошедших эндоскопическую резекцию РЖ (0,46; 95% ДИ: 0,35–0,60) [62].

## 2. Вирус папилломы человека

Существуют причинно-следственные связи между наличием вируса папилломы человека (ВПЧ) и РЖ. Мета-анализ 30 исследований (1917 случаев и 576 контролей) позволил установить, что распространенность ВПЧ составляла 28,0% (95% ДИ: 23,2–32,7;  $p < 0,001$ ) среди всех пациентов с РЖ, а также установить наличие связи с риском развития РЖ (ОШ = 7,388; 95% ДИ: 3,876–14,082;  $p = 0,004$ ). По результатам анализа 15 исследований «случай–контроль», ВПЧ тип 16 обнаруживали у пациентов с РЖ в 3 раза чаще, чем тип 18. Авторы сделали вывод, что ВПЧ может играть потенциальную роль в патогенезе РЖ, а более точные подтверждения можно получить путем выделения ВПЧ из предраковых клеток (дисплазии или аденомы) [63].

## 3. Вирус Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), которым инфицировано около 90% всего населения, был выделен из клеток разных опухолей: рака носоглотки, рака желудка, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, а также неходжкинской лимфомы и на сегодняшний день его рассматривают в качестве потенциального фактора риска развития рака. Выявлена корреляция между серопозитивностью к ВЭБ и раком носоглотки и лимфомой Ходжкина [64]. Однако в случае РЖ результаты были противоречивыми, поскольку только 7–10% опухолей желудка были ассоциированы с ВЭБ [64]. Основной причиной противоречий, по мнению авторов, могли быть малые размеры целевых выборок. Так, в целевой и контрольной выборках, включающих 185 и 200 случаев соответственно, серопозитивность к ВЭБ не была ассоциирована с повышенным риском развития РЖ. Высокие титры антител к ядерному антигену ВЭБ были связаны с более длительной выживаемостью при раке кардии [65]. В другом ретроспективном исследовании (54 пациентов с аденокарциномой желудка), онкологический риск у пациентов, серопозитивных по IgA к капсидному белку ВЭБ и IgG к R-компоненту раннего антигена, был выше в 4 и 2 раза соответственно, по сравнению с контрольной группой. Титры антител к ВЭБ были значительно выше у лиц с выявленным впоследствии ВЭБ-ассоциированным РЖ (в сравнении с обычным РЖ) [66].

Эти данные свидетельствуют о том, что неспособность организма контролировать ВЭБ-инфекцию в долгосрочном периоде может приводить к увеличению вероятности развития злокачественных новообразований [66]. Описаны результаты исследования связи между РЖ и коинфекцией тремя патогенами *H. pylori*, ВПЧ и ВЭБ [67]. Установлено, что нуклеиновые кислоты *H. pylori*, ВЭБ и ВПЧ выделяли из образцов РЖ в 87, 20 и 3% случаев соответственно. *H. pylori*, в основном, был представлен штаммом *cagA*<sup>+</sup> (*H. pylori-cagA*<sup>+</sup>). Ген *cagA* кодирует фактор вирулентности, представляющий собой онкогенный белок, способный вызывать гиперплазию желудочного эпителия и полипоз. Коинфекция *H. pylori-cagA*<sup>+</sup> и ВЭБ коррелировали с поздними стадиями злокачественного роста, а наличие инфекции ВЭБ коррелировало с отдаленным метастазированием [67]. Следовательно, профилактические лечебные мероприятия против *H. pylori* и ВЭБ помогут предотвратить развитие РЖ и особенно его агрессивных форм.

## Ионизирующее излучение

Анализ литературы показал, что связь риска РЖ с полученными дозами ионизирующей радиацией недостаточно изучена. Радиационное излучение как природного, так и техногенного происхождения, например, аварии на объектах атомной энергетики, было способно вызывать множественные повреждения генетического аппарата и индуцировать сдвиги в глобальной экспрессии генов [68].

Развитие некоторых вторичных опухолей может, тем не менее, провоцировать лучевая терапия абдоминальной области. Кумулятивный коэффициент заболеваемости первичным РЖ в исследуемой группе (22 269 участника) составил 1,45% через 30 лет. Лица, получавшие лучевую терапию по поводу семиномы, имели почти шестикратный повышенный риск развития РЖ (ОШ = 5,9; 95% ДИ: 1,7–20,7). Риск возрастал с увеличением суммарной очаговой дозы (СОД) до 50 Гр ( $p < 0,001$ ), ОШ = 20,5 (3,7–114,3), по сравнению с СОД <10 Гр. Таким образом, наибольшие риски развития вторичных раков возникали при использовании СОД свыше 30 Гр [69]. Стоит заметить, что вирус Эпштейна–Барр, ассоциированный с РЖ, будучи в латентном состоянии, экспрессирует всего несколько генов. Однако при воздействии ионизирующей радиации запускается литическая форма вируса (через вовлечение транскрипционного фактора NF-κB), персистенция которой является дополнительным фактором риска развития РЖ [70].

## Профессиональные вредности

Среди экзогенных факторов риска развития РЖ можно выделить социальные факторы и профессиональные вредности. Так, была обнаружена связь повышенного риска развития РЖ (количественно выраженный в относительных показателях неравенства) и некоторых социальных факторов [71]: низкий уровень образования — 2,97 (95% ДИ: 1,92–4,58), занимаемая должность — 4,33 (95% ДИ: 2,57–7,29); социально-экономическое положение (СЭП) — 2,64 (95% ДИ: 1,05–6,63) и доход — 1,25 (95% ДИ: 0,93–1,68). Более явные различия риска в разных социальных группах были показаны в работе [72], в которой установлено, что риск РЖ снижался с 22,7 до 2% ( $p < 0,001$ ), с 12 до 0,5% ( $p < 0,001$ ), с 6,5 до 0,1% ( $p < 0,001$ ) в группах с низким, средним и высоким СЭП. Показано также наличие значимой связи между низким СЭП с частотой возникновения и смертностью от РЖ [73]. Согласно результатам мета-анализа 25 работ (9773 случаев РЖ и 24 373 контроля), риск РЖ снижался в группах с высоким уровнем образования: ОШ и относительный показатель неравенства составили 0,60 (95% ДИ: 0,44–0,84) и 0,45 (95% ДИ: 0,29–0,69) соответственно [73].

Стратификация профессиональных рисков в шведской популяции показала, что социально-экономические группы различались по риску РЖ почти в два раза [74]. Так, работники физического труда (шахтеры, рабочие карьеров, рыбаки, строители, упаковщики, грузчики и складские рабочие, канцелярские работники, медсестры и почтовые работники) имели повышенные риски развития РЖ [74]. Что касается рака кардии желудка, то среди мужчин, занятых в растениеводстве, на транспорте, в химической промышленности, а также среди каменщиков наблюдалось значительное повышение стандартизированных показателей заболеваемости. Цементная и минеральная пыль являлись

основными факторами профессионального риска заболеваемости РЖ [74].

В испанской популяции статистически значимый риск РЖ был обнаружен для мужчин поваров (ОШ = 8,02), операторов деревообрабатывающих заводов (ОШ = 8,13), операторов машин для производства продуктов питания и сопутствующих товаров (ОШ = 5,40), шахтеров и карьерных рабочих (ОШ = 4,22; 95% ДИ: 0,80–22,14) [75]. Значительный риск выявлен для мужчин и женщин, занятых в растениеводстве и химической защите растений (ОШ = 10,39; 95% ДИ: 2,51–43,02), промышленном производстве, где возможен контакт с асбестом (ОШ = 3,71; 95% ДИ: 1,40–9,83) и древесной пылью (ОШ = 3,05) [75].

Гексавалентный хром Cr(VI) является установленным канцерогенным агентом для рака легких. Авторы мета-анализа 56 когортных и 74 исследований «случай–контроль» ставили своей целью проверку гипотезы о связи паров хрома и риска РЖ у работников, занятых на производстве хромированных изделий, в кожгалантерейном производстве и имевших контакт с портландцементом [76]. Суммарный относительный риск составил 1,27 (95% ДИ: 1,18–1,38), причем по сравнению с исследованиями, выявившими повышенный риск рака легких, ОР рака желудка составил 1,41 (95% ДИ: 1,18–1,69) [76]. В целом, эти результаты позволяют охарактеризовать гексавалентный хром в качестве фактора повышенного риска РЖ.

*Генетические факторы риска РЖ: наследственные опухолевые синдромы и генетический полиморфизм*

### 1. Наследственные синдромы РЖ и семейный анамнез

Наличие РЖ в семейном анамнезе является еще одним фактором риска, который в 1,5–3,5 раза увеличивает риск возникновения заболевания (при наличии хотя бы одного члена семьи первой степени родства с РЖ) [77]. Хотя большинство случаев РЖ имеют спорадический характер, приблизительно в 10% случаев наблюдалась семейная агрегация, а 1–3% случаев были ассоциированы с опухолевыми синдромами [78, 79]. Заболеваемость РЖ возрастала при наличии родственников с диагностированным РЖ и его ранним началом (до 50 лет) [80, 81]. Число случаев РЖ было выше у пациентов, у которых члены семьи первой степени родства были больны РЖ (ОШ = 2,7; 95% ДИ: 1,7–4,3). При наличии двух или более родственников с диагнозом РЖ ОШ повышалось до 9,6 (95% ДИ: 1,2–73,4) [82]. Заболеваемость РЖ также выше у лиц, у которых члены семьи первой или второй степени родства имели в анамнезе какие-либо злокачественные новообразования, включая РЖ, рак молочной железы, рак легкого, гинекологические и гематологические раки, что следует из данных многолетних наблюдений за целевой группой ( $n = 44$ ; 54,5%,  $p < 0,01$ ) и контрольной группой ( $n = 44$ ; 11,4%,  $p < 0,01$ ) [79]. Согласно некоторым данным, у лиц с *H. pylori* и РЖ в семейном анамнезе была выявлена более высокая заболеваемость РЖ (ОШ = 8,2; 95% ДИ: 2,2–30,4) по сравнению с контролем (отсутствие *H. pylori* и РЖ среди родственников). При этом рак некардиальных отделов желудка встречался наиболее часто [83].

Наиболее значимым наследственным опухолевым синдромом, проявляющимся в виде РЖ, является наследственный диффузный рак желудка (НДРЖ). Данный синдром ассоциирован с аллельными вариантами гена CDH1, кодирующего белок клеточной адгезии E-кадгерин.

В исследовании, проведенном с участием 75 семей, кумулятивный риск РЖ у носителей патогенных вариантов CDH1 к 80 годам составлял 70% для мужчин и 56% для женщин [84]. В другом более раннем исследовании с участием 13 семей были получены противоположные оценки риска для носителей: 67% для мужчин и 83% для женщин [85]. Следует отметить, что в последнее исследование было включено три семьи маори и одна семья пакистанцев. Таким образом, при оценке кумулятивного риска развития НДРЖ следует учитывать возможность этнических различий. Кроме того, в обеих работах было показано, что у носительниц патогенных вариантов CDH1 повышен риск развития долькового рака молочной железы (кумулятивный риск 39–42% к 80 годам). Важно отметить, что патогенные варианты гена CDH1 обнаруживают лишь у 40% пациентов с клиническими признаками НДРЖ. Генетические причины НДРЖ у остальных пациентов остаются неизвестными [86].

Другим наследственным опухолевым синдромом, повышающим риск развития РЖ, является синдром Пейтца–Егерса. Для него характерен гамартомный полипоз желудочно-кишечного тракта. Отличительным признаком служит наличие пигментных меланиновых пятен на губах, слизистых оболочках рта и в других локализациях. Заболевание проявляется опухолями ЖКТ, включая РЖ. У женщин повышен риск развития рака молочной железы. Заболевание вызывают патогенные варианты гена STK11 [87]. Кумулятивный риск развития РЖ при синдроме Пейтца–Егерса оценивается в 29% (с 15 до 64 лет) [88].

Третьим синдромом, существенно повышающим риск развития РЖ, является ювенильный полипоз. Заболевание обусловлено патогенными вариантами генов SMAD4 или BMPR1A. Ювенильные полипы, как правило, возникают у детей, но могут появляться и во взрослом возрасте. Кумулятивный риск развития РЖ составляет 21% для больных с множественными полипами [89].

Помимо перечисленных трех синдромов, риск РЖ повышен при синдроме Линча, синдроме Ли–Фраумени, семейном аденоматозном полипозе, MYH-ассоциированном полипозе и синдроме аденокарциномы и проксимального полипоза желудка [86]. Существуют также свидетельства повышенного риска при атаксии телеангиэктазии, синдроме Блума, синдроме Коудена и пигментной ксеродерме [89].

Отдельно следует упомянуть синдром наследственного рака молочной железы и яичников, ассоциированный с патогенными вариантами генов BRCA1 и BRCA2. У носителей таких вариантов увеличен риск развития РЖ [90, 91]. И хотя увеличение риска невелико, если учитывать широкую распространенность синдрома, его связь с РЖ может иметь большое значение для клинической практики.

Помимо перечисленных наследственных опухолевых синдромов (см. табл.), следует учитывать, что риск развития РЖ увеличен у больных с наследственными первичными иммунодефицитами [92]. В последние годы заболеваемость РЖ у таких больных стала уменьшаться, что можно объяснить распространением эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* [93].

### 2. Генетический полиморфизм

Вклад в риск развития РЖ могут вносить не только патогенные варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с опухолевыми синдромами, но и не являющиеся патогенными популяционные генетические

полиморфизмы. Согласно одному из крупнейших исследований близнецов, проведенных в Швеции, Дании и Финляндии, РЖ в наибольшей степени по сравнению с другими нозологиями, обусловлен генетической составляющей. Риск развития РЖ для однояйцевого близнеца мужчины с РЖ в 9,9 раз превосходил риск для однояйцевого близнеца мужчины без РЖ. Конкордантность по РЖ для однояйцевых близнецов мужского пола составила 0,08, что означает 8%-ю вероятность развития РЖ у одного из близнецов, при наличии РЖ у другого [94].

Согласно данным мета-анализа 2019 г., основанного на результатах 186 исследований, наиболее сильные ассоциации были выявлены для 9 вариантов 9 генов: APE1 rs1760944, DNMT1 rs16999593, ERCC5 rs751402, GSTT1 нулевой генотип, MDM2 rs2278744, PPARG rs1801282, TLR4 rs4986790, IL-17F rs763780 и CASP8 rs3834129. Всего в мета-анализ было включено 61 вариант [95]. Наиболее сильная статистически значимая ассоциация с РЖ была показана для аллеля G гена APE1 (rs1760944): отношение шансов составило 1,77 [95]. Имеющиеся на сегодняшний день данные об ассоциациях генетических полиморфизмов с РЖ не являются клинически значимыми и не могут быть использованы для формирования рекомендаций по скринингу. При оценке риска развития РЖ представляется целесообразным в большей степени ориентироваться на семейный анамнез.

**Факторы снижения риска РЖ**

*Потребление овощей и фруктов*

В целом, увеличение доли овощей и фруктов в рационе, особенно свежих, имело обратную связь с риском РЖ [4, 9]. Регулярное потребление овощей и фруктов снижало риск РЖ на 48–70% и 46–68% соответственно [22], что также согласовывалось с результатами другой работы (ОШ = 0,3; 95% ДИ: 0,1–1,0) [6]. И наоборот, низкое потребление овощей и фруктов способствовало увеличению риска РЖ (ОШ = 1,2; 95% ДИ: 0,74–1,96) [17]. Включение лука и чеснока в рацион оказывало протективный эффект на ЖКТ и также способствовало снижению заболеваемости РЖ [96]. Обратная связь была выявлена между риском РЖ и потреблением (часто или никогда) стеблей чеснока (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,12–0,77).

В другой работе тоже было показано, что увеличение количества потребляемых луковых овощей (лук, чеснок, лук-порей, китайский чеснок, лук-шалот, стебель чеснока и валлийский лук) снижало риск развития РЖ (ОШ = 0,54; 95% ДИ: 0,43–0,65) [97]. Результаты мета-анализа 18 исследований позволили установить, что в целевой группе при потреблении чеснока > 28,8 г/нед. относительный риск колоректального рака и РЖ составил 0,69 (95% ДИ: 0,55–0,89) и 0,53 (95% ДИ: 0,31–0,92) в сравнении с контролем (3,5 г/нед.) соответственно [98].

*Потребление пищевых волокон*

Пищевые волокна представляют собой элементы пищи, которые в слабой степени перевариваются ЖКТ человека, но способны в полной мере перевариваться полезной микрофлорой кишечника. В систематическом обзоре [99] была проанализирована 21 публикация и установлено, что при высоком поступлении пищевых волокон отношение рисков составило 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67; *p* < 0,001). Более того, включение в рацион 10 г пищевых волокон было ассоциировано со снижением риска РЖ на 44% [99].

*Регулярное потребление чая*

Аналогично кофе, фактор регулярного потребления чая также исследовали на предмет установления связи с заболеваемостью РЖ. Экстрактивные полифенолы, обладающие антиоксидантной активностью, проявляют разные противопухольевые эффекты: подавляют реакции нитрозирования и стимулируют апоптоз клеточных линий карцином. Результаты проспективных когортных исследований по оценке влияния этого фактора разделились следующим образом: примерно в половине работ связей между потреблением зеленого чая и риском РЖ обнаружено не было, а в другой половине была установлена обратная связь [100].

*Потребление каротиноидов с пищей*

Потребление α-, β-каротина, ликопена и лютеина имело обратную связь с риском развития РЖ: ОШ = 0,59 (95% ДИ: 0,37–0,92); 0,52 (95% ДИ: 0,46–0,59); 0,88 (95% ДИ: 0,55–1,41) и 0,85 (95% ДИ: 0,56–1,30) соответственно. Значения

**Таблица.** Наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития РЖ

Синдром	Гены	Риск РЖ	Тип наследования	Источник
Наследственный диффузный РЖ	<i>CDH1</i>	56–83%	Аутосомно-доминантный	[84, 85]
Синдром Пейтца–Егерса	<i>STK11</i>	29%	Аутосомно-доминантный	[86]
Ювенильный полипоз	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	21%	Аутосомно-доминантный	[86]
Синдром Линча	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	1–13%	Аутосомно-доминантный	[86]
Синдром Ли–Фраумени	<i>TP53</i>	2,8%	Аутосомно-доминантный	[86]
Семейный аденоматозный полипоз	<i>APC</i>	1–2%	Аутосомно-доминантный	[86]
Наследственный рак молочной железы и яичников	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Повышен	Аутосомно-доминантный	[86]
МУН-ассоциированный полипоз	<i>MYH</i>	Повышен	Аутосомно-рецессивный	[86]
Синдром аденокарциномы и проксимального полипоза желудка	Патогенный вариант промотора <i>APC</i>	Повышен	Аутосомно-доминантный	[86]
Атаксия телеангиэктазия	<i>ATM</i>	Вероятно повышен	Аутосомно-рецессивный	[89]
Синдром Блума	<i>BLM</i>	Вероятно повышен	Аутосомно-рецессивный	[89]
Синдром Коудена	<i>PTEN</i>	Вероятно повышен	Аутосомно-доминантный	[89]
Пигментная ксеродерма	<i>DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, XPC</i>	Вероятно повышен	Аутосомно-рецессивный	[113]



относительного риска РЖ при 95%-ном доверительном интервале распределялись для этих соединений в следующем порядке: 0,72 (0,50–1,03), 0,79 (0,58–1,07), 0,80 (0,60–1,07) и 0,95 (0,77–1,18) соответственно [101]. Таким образом, в исследованиях «случай–контроль» была установлена обратная связь между потреблением каротиноидов с пищей и риском РЖ.

#### Потребление витаминов

При высоком уровне поступления в организм витаминов у целевой группы по сравнению с низким уровнем (контрольная группа) была обнаружена обратная связь с риском РЖ (относительный риск составил 0,78 (95% ДИ: 0,71–0,83)) [102]. Однако при превышении потребления суточных норм витаминов в 4 раза (9 исследований) риск РЖ несколько увеличивался (ОР = 1,20; 95% ДИ: 0,99–1,44) [102]. Анализ дозозависимых эффектов витамина А (1,5 мг/сут.), витамина С (100 мг/сут.) и витамина Е (10 мг/сут.) указал на снижение риска РЖ на 29%, 26% и 24% соответственно [102]. Диета с высоким содержанием фруктов (100 г/сут.), богатых витамином С, имела обратную связь с риском РЖ [9]. Интересно также заметить, что сапплементация пищевыми добавками, содержащими экстракт чеснока, витамины С, Е и селен, была ассоциирована со снижением заболеваемости и смертности от РЖ, хотя и статистически незначимым. Напротив, витаминотерапия имела статистически значимую обратную связь со смертностью от рака пищевода и РЖ (0,51; 95% ДИ: 0,30–0,87;  $p = 0,014$ ) [103].

Предшественник стероидного гормона кальцитриола витамин D регулирует многие метаболические и сигнальные пути в клетках, а низкое содержание витамина D коррелировало с развитием онкологических заболеваний [104]. У пациентов с РЖ (испанская популяция) отмечали сниженную концентрацию витамина D в крови, по сравнению с контролем (отсутствие онкологических заболеваний и дефицита витамина D): ОШ = 8,8 (95% ДИ: 5–22;  $p < 0,0001$ ) [105]. Исследования «случай–контроль», проведенные в США, также свидетельствовали, что как дефицит ( $< 20$  нг/л), так и недостаток (20–29 нг/л) витамина D гораздо чаще встречались у пациентов ( $n = 103$ ) с неполной кишечной метаплазией желудка, чем у здоровых людей ( $n = 216$ ) с концентрацией витамина D в крови от 30 до 100 нг/л, что могло играть определенную роль в развитии аденокарциномы желудка *in situ* [106]. Достаточная концентрация витамина D (более 20 нг/л) в плазме крови среди взрослых корейцев была связана с высокой эффективностью эрадикации *H. pylori* и низким риском РЖ (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,32–1,00) [107].

Недостаточно изучена связь между поступлением фолиевой кислоты (витамин В9) в организм и

заболеваемостью РЖ. Исследования, выполненные на мышинных моделях с индуцированной дисплазией желудка, показали, что добавление в пищу фолиевой кислоты замедляло гипометилирование ДНК в эпителиальных клетках и миофибробластах стромальных клеток желудка, которое, в свою очередь, коррелировало с худшей выживаемостью [108]. Кроме того, эффект присутствия фолиевой кислоты выражался также в подавлении воспалительных процессов [108]. Тем не менее эффективность фолиевой кислоты в профилактике и лечении новообразований желудка еще предстоит доказать в клинических исследованиях.

#### Физическая активность

Ряд систематических обзоров свидетельствует, что регулярная физическая нагрузка и спортивный досуг, как правило, имеют обратную корреляцию с возникновением и рецидивом разных типов рака. Так, снижение риска на 20–50% установлено для рака легких [109] и молочной железы [110]. В этих обзорах приведены обсуждения нескольких возможных причин, обуславливающих данный феномен: оптимизация гормонального статуса, снижение окислительного стресса в тканях вследствие кислородной сатурации и индукция иммунных механизмов. Было выявлено протективное влияние физической активности на снижение заболеваемости раком кардиального отдела (четыре исследования): ОШ = 0,80; 95% ДИ: 0,63–1,00 и некардиальных отделов желудка (пять исследований): ОШ = 0,63; 95% ДИ: 0,52–0,76, причем риск развития РЖ не дифференцировался по полу участников, качеству, дизайну исследований и географическому фактору [111].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактические мероприятия в соответствии с описанными выше превалирующими факторами риска можно разделить на те, которые направлены на снижение вероятности первичного возникновения злокачественных новообразований желудка, и те, что ориентированы на прогнозирование риска РЖ на основе генотипирования панели маркерных генов, а также выявление болезни на ранней стадии. Очевидно, что оптимизация таких контролируемых факторов, как отказ от курения, снижение суточного потребления соли до менее, чем 5 г (согласно рекомендациям ВОЗ), включение в рацион питания овощей и фруктов, а также продуктов, содержащих пищевые волокна и антиоксиданты, значительно снизят риск РЖ. Большое внимание должно быть уделено выявлению и лечению *H. pylori* как основного инфекционного фактора развития РЖ. Лечение *H. pylori* после диагностики рака снижает риск метастазов РЖ почти на 50% [112].

#### Литература

1. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J. 2014; 55 (12): 621–8. DOI: 10.11622/smedj.2014174.
2. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. Gastroenterol Clin North Am. 2016; 45 (3): 413–28. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.002.
3. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer. 2011; 14 (4): 301–16. DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6.
4. Cai L, Zheng ZL, Zhang ZF. Risk factors for the gastric cardia cancer: a case-control study in Fujian Province. World J Gastroenterol. 2003; 9 (2): 214–8. DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.214.
5. Zamani N, Hajifaraji M, Fazel-tabar Malekshah A, Keshkar AA, Esmailzadeh A, Malekzadeh R. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. Arch Iran Med. 2013; 16 (6): 324–9.
6. Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali,

- Colombia. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (36): 5772–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5772.
7. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat Sci*. 2010; 84 (2): 308–13. DOI: 10.1016/j.meatsci.2009.06.032
  8. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016; 138 (2): 293–302. DOI: 10.1002/ijc.29423.
  9. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (18): 2820–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.010.
  10. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al. Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23 (2): 491–500. DOI: 10.1093/annonc/mdr155.
  11. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012; 31 (4): 489–98. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.01.003.
  12. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011; 104 (1): 198–207. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605993.
  13. Parkin DM. 7. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. IV. Salt. *Br J Cancer*. 2011; 105 Suppl 2 (Suppl 2): S31–S33. DOI: 10.1038/bjc.2011.480.
  14. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer—a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (6): 905–15. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0202.
  15. Cai L, Zheng ZL, Zhang ZF. Risk factors for the gastric cardia cancer: a case-control study in Fujian Province. *World J Gastroenterol*. 2003; 9 (2): 214–8. DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.214.
  16. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group*. *Int J Epidemiol*. 1996; 25 (3): 494–504. DOI: 10.1093/ije/25.3.494.
  17. Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S, et al. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9 (1): 71–75.
  18. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006; 8 (1): 15–21. DOI: 10.1007/s12094-006-0090-0.
  19. Laake I, Carlsen MH, Pedersen JL, et al. Intake of trans fatty acids from partially hydrogenated vegetable and fish oils and ruminant fat in relation to cancer risk. *Int J Cancer*. 2013; 132 (6): 1389–1403. DOI: 10.1002/ijc.27737.
  20. Xie Y, Huang S, He T, Su Y. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25 (3): 578–88. DOI: 10.6133/apjcn.092015.07.
  21. Shen Z, Liu H, Cao H. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39 (2): 245–53. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.09.005.
  22. Gao Y, Hu N, Han XY, et al. Risk factors for esophageal and gastric cancers in Shanxi Province, China: a case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35 (6): e91–e99. DOI: 10.1016/j.canep.2011.06.006.
  23. Nemati A, Mahdavi R, Naghizadeh Baghi A. Case-control study of dietary pattern and other risk factors for gastric cancer. *Health Promot Perspect*. 2012; 2 (1): 20–27. DOI: 10.5681/hpp.2012.003.
  24. Sieri S, Agnoli C, Pala V, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 9757. DOI: 10.1038/s41598-017-09498-2.
  25. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008; 19 (7): 689–701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y.
  26. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (58): 99013–23. DOI: 10.18632/oncotarget.20918.
  27. Everatt R, Tamosiunas A, Kuzmickiene I, et al. Alcohol consumption and risk of gastric cancer: a cohort study of men in Kaunas, Lithuania, with up to 30 years follow-up. *BMC Cancer*. 2012; 12: 475. Published 2012 Oct 15. DOI: 10.1186/1471-2407-12-475.
  28. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (5): 1266–75. DOI: 10.3945/ajcn.111.012351.
  29. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58 (9): 1428–47. DOI: 10.1080/10408398.2016.1263597.
  30. Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A, et al. Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (11): 1757–65. DOI: 10.1038/ajg.2013.336.
  31. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Opium: an emerging risk factor for gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2013; 133 (2): 455–61. DOI: 10.1002/ijc.28018.
  32. Chen Y, Tan F, Wei L, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-018-5025-y.
  33. Gu F, Xiao Q, Chu LW, et al. Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0161561. DOI: 10.1371/journal.pone.0161561.
  34. Chen Y, Tan F, Wei L, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-018-5025-y.
  35. Herszényi L, Juhász M, Mihály E, Tulassay Z. A fekélybetegség és a stressz [Peptic ulcer disease and stress]. *Orv Hetil*. 2015; 156 (35): 1426–9. DOI: 10.1556/650.2015.30249.
  36. Harbower DM, de Sablet T, Chaturvedi R, Wilson KT. Chronic inflammation and oxidative stress: the smoking gun for *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer? *Gut Microbes*. 2013; 4 (6): 475–81. DOI: 10.4161/gmic.25583.
  37. Zhang X, Zhang Y, He Z, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death Dis*. 2019; 10 (11): 788. DOI: 10.1038/s41419-019-2030-2.
  38. Xie SH, Chen R, Zhao DL, et al. Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use in areas with a high incidence of upper gastrointestinal cancer in China: a multi-center cross-sectional survey. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019; 53 (11): 1098–103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.005.
  39. Dai Y, Wang WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (18): 2884–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i18.2884.
  40. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7 (2): 97–102.
  41. Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cancer: an update. *Future Oncol*. 2018; 14 (15): 1497–509. DOI: 10.2217/fon-2017-0543.
  42. Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69 (10): 1855–60. DOI: 10.1007/s00228-013-1547-z.
  43. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003; 98 (5): 940–8. DOI: 10.1002/cncr.11568.
  44. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008; 57 (3): 298–305. DOI: 10.1136/gut.2007.137364.
  45. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007; 56 (7): 918–25. DOI: 10.1136/gut.2006.114504.
  46. Li F, Du H, Li S, Liu J. The Association Between Metabolic Syndrome and Gastric Cancer in Chinese. *Front Oncol*. 2018; 8: 326. Published 2018 Aug 23. DOI: 10.3389/fonc.2018.00326.
  47. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J*

- Res Med Sci. 2019; 24: 94. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_242\_19.
48. Miao ZF, Xu H, Xu YY, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (27): 44881–92. DOI: 10.18632/oncotarget.16487.
  49. Kwon HJ, Park MI, Park SJ, et al. Insulin Resistance Is Associated with Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Case Control Study. *Gut Liver*. 2019; 13 (2): 154–60. DOI: 10.5009/gnl17556.
  50. Ikeda F, DOI Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2009; 136 (4): 1234–41. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.045.
  51. Cheung KS, Chan EV, Chen L, Seto WK, Wong ICK, Leung WK. Diabetes Increases Risk of Gastric Cancer After *Helicobacter pylori* Eradication: A Territory-Wide Study With Propensity Score Analysis. *Diabetes Care*. 2019; 42 (9): 1769–75. DOI: 10.2337/dc19-0437.
  52. Huang YK, Kang WM, Ma ZQ, Liu YQ, Zhou L, Yu JC. Body mass index, serum total cholesterol, and risk of gastric high-grade dysplasia: A case-control study among Chinese adults. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (35): e4730. DOI: 10.1097/MD.0000000000004730.
  53. Kim HY. Metabolic syndrome is associated with gastric dysplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23 (10): 871–5. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328349aa18.
  54. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019; 92: 121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
  55. Garai J, Uddo RB, Mohler MC, et al. At the crossroad between obesity and gastric cancer. *Methods Mol Biol*. 2015; 1238: 689–707. DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1\_36.
  56. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012; 17: 2383–90. DOI: 10.2741/4059.
  57. Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017; 37 (3): BSR20160474. Published 2017 May 11. DOI: 10.1042/BSR20160474.
  58. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Camargo MC, Rabkin CS. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2019; 51 (3): 841–50. DOI: 10.4143/crt.2019.151.
  59. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009; 12 (2): 79–87. DOI: 10.1007/s10120-009-0507-x.
  60. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol*. 2003; 13 (3): 162–8. DOI: 10.2188/jea.13.162.
  61. Sheu MJ, Yang HB, Sheu BS, Cheng HC, Lin CY, Wu JJ. Erythrocyte Lewis (A+B-) host phenotype is a factor with familial clustering for increased risk of *Helicobacter pylori*-related non-cardiac gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21 (6): 1054–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04050.x.
  62. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150 (5): 1113–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
  63. Zeng ZM, Luo FF, Zou LX, et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 7105–14. DOI: 10.2147/OTT.S115053.
  64. Coghil AE, Hildesheim A. Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *Am J Epidemiol*. 2014; 180 (7): 687–95. DOI: 10.1093/aje/kwu176.
  65. Koshiol J, Qiao YL, Mark SD, et al. Epstein-Barr virus serology and gastric cancer incidence and survival. *Br J Cancer*. 2007; 97 (11): 1567–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604063.
  66. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 1995; 60 (5): 642–4. DOI: 10.1002/ijc.2910600513.
  67. de Souza CRT, Almeida MCA, Khayat AS, et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (43): 4928–38. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4928.
  68. Zou L, Luo K, Qiao O, Xu J. Global gene expression responses to Iodine-125 radiation in three human gastric cancer cell lines. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2014; 52 (8): 612–6.
  69. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112 (1): 44–51. DOI: 10.1038/bjc.2014.552.
  70. Nandakumar A, Uwatoko F, Yamamoto M, et al. Radiation-induced Epstein-Barr virus reactivation in gastric cancer cells with latent EBV infection. *Tumour Biol*. 2017; 39 (7): 1010428317717718. DOI: 10.1177/1010428317717718.
  71. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67 (10): 854–60. DOI: 10.1136/jech-2012-201108.
  72. Mendoza D, Herrera P, Gilman RH, et al. Variation in the prevalence of gastric cancer in Perú. *Int J Cancer*. 2008; 123 (2): 414–20. DOI: 10.1002/ijc.23420.
  73. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, et al. Education and gastric cancer risk—An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium [published correction appears in *Int J Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):E6]. *Int J Cancer*. 2020; 146 (3): 671–81. DOI: 10.1002/ijc.32298.
  74. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15 (5): 391–7. DOI: 10.1097/00008469-200610000-00003.
  75. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med*. 2012; 69 (4): 268–75. DOI: 10.1136/oemed-2011-100071.
  76. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015; 72 (2): 151–9. DOI: 10.1136/oemed-2014-102178.
  77. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016; 31 (6): 1042–53. DOI: 10.3904/kjim.2016.147.
  78. 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): e60–e70. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
  79. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010; 102 (2): 237–42. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605380.
  80. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 70 (1): 50–55. DOI: 10.1002/1097-0142(19920701)70.
  81. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48 (42): 1552–1555.
  82. Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 (2): e34–e39. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a159c4.
  83. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000; 88 (2): 274–9.
  84. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015; 1 (1): 23–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
  85. Pharoah PD, 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.
  86. Petrovchich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43 (5): 554–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.006.
  87. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 3209–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.

88. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 119 (6): 1447–53. DOI: 10.1053/gast.2000.20228.
89. Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17 (9): 1032–41. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0044.
90. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott RJ, Lubiński J. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer*. 2002; 87 (8): 888–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600562.
91. Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol*. 2013; 30 (2): 545. DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4.
92. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (3): 1028–035. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
93. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012; 119 (7): 1650–7. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945.
94. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343 (2): 78–85. DOI: 10.1056/NEJM200007133430201
95. Tian J, Liu G, Zuo C, Liu C, He W, Chen H. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med*. 2019; 16 (2): 361–89. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0290.
96. Setiawan VW, Yu GP, Lu QY, et al. Allium vegetables and stomach cancer risk in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005; 6 (3): 387–95.
97. Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011; 141 (1): 80–89. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.057.
98. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72 (4): 1047–52. DOI: 10.1093/ajcn/72.4.1047.
99. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145 (1): 113–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.001.
100. Hou IC, Amarnani S, Chong MT, Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (24): 3713–22. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3713.
101. Zhou Y, Wang T, Meng Q, Zhai S. Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2016; 35 (1): 109–16. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.02.003.
102. Kong P, Cai Q, Geng Q, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e116060. DOI: 10.1371/journal.pone.0116060.
103. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (6): 488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003.
104. Mahendra A, Karishma, Choudhury BK, et al. Vitamin D and gastrointestinal cancer. *J Lab Physicians*. 2018; 10 (1): 1–5. DOI: 10.4103/JLP.JLP\_49\_17.
105. Vyas N, Companioni RC, Tiba M, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2016; 8 (9): 688–94. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i9.688.
106. Singh K, Gandhi S, Batool R. A Case-Control Study of the Association between Vitamin D Levels and Gastric Incomplete Intestinal Metaplasia. *Nutrients*. 2018; 10 (5): 629. DOI: 10.3390/nu10050629.
107. Kurtzke JF, Hyllested K. Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology*. 1988; 7 (4): 190–227. DOI: 10.1159/000110154.
108. Gonda TA, Kim YI, Salas MC, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent Helicobacter-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 824–33.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.058.
109. Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, Johansson M, Friedenreich CM. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016; 95: 17–27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.021.
110. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17 (4): 272–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.01.006
111. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7 (1): 12–22. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0282.
112. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (1): 60–67. DOI: 10.1038/ajg.2013.404.
113. Hamid RN, Akkurt ZM. Hereditary Tumor Syndromes with Skin Involvement. *Dermatol Clin*. 2019; 37 (4): 607–13. DOI: 10.1016/j.det.2019.05.016.

## References

1. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014; 55 (12): 621–8. DOI: 10.11622/smedj.2014174.
2. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current Perspectives on Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016; 45 (3): 413–28. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.002.
3. Isoe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2011; 14 (4): 301–16. DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6.
4. Cai L, Zheng ZL, Zhang ZF. Risk factors for the gastric cardia cancer: a case-control study in Fujian Province. *World J Gastroenterol*. 2003; 9 (2): 214–8. DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.214.
5. Zamani N, Hajifaraji M, Fazel-tabar Malekshah A, Keshtkar AA, Esmailzadeh A, Malekzadeh R. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Arch Iran Med*. 2013; 16 (6): 324–9.
6. Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (36): 5772–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5772.
7. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat Sci*. 2010; 84 (2): 308–13. DOI: 10.1016/j.meatsci.2009.06.032
8. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016; 138 (2): 293–302. DOI: 10.1002/ijc.29423.
9. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (18): 2820–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.010.
10. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al. Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23 (2): 491–500. DOI: 10.1093/annonc/mdr155.
11. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012; 31 (4): 489–98. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.01.003.
12. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011;

- 104 (1): 198–207. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605993.
13. Parkin DM. 7. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. *IV. Salt*. *Br J Cancer*. 2011; 105 Suppl 2 (Suppl 2): S31–S33. DOI: 10.1038/bjc.2011.480.
  14. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer—a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (6): 905–15. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0202.
  15. Cai L, Zheng ZL, Zhang ZF. Risk factors for the gastric cardia cancer: a case-control study in Fujian Province. *World J Gastroenterol*. 2003; 9 (2): 214–8. DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.214.
  16. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group*. *Int J Epidemiol*. 1996; 25 (3): 494–504. DOI: 10.1093/ije/25.3.494.
  17. Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S, et al. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9 (1): 71–75.
  18. Colomer R, Menéndez JA. Mediterranean diet, olive oil and cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006; 8 (1): 15–21. DOI: 10.1007/s12094-006-0090-0.
  19. Laake I, Carlsen MH, Pedersen JI, et al. Intake of trans fatty acids from partially hydrogenated vegetable and fish oils and ruminant fat in relation to cancer risk. *Int J Cancer*. 2013; 132 (6): 1389–1403. DOI: 10.1002/ijc.27737.
  20. Xie Y, Huang S, He T, Su Y. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25 (3): 578–88. DOI: 10.6133/apjcn.092015.07.
  21. Shen Z, Liu H, Cao H. Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39 (2): 245–53. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.09.005.
  22. Gao Y, Hu N, Han XY, et al. Risk factors for esophageal and gastric cancers in Shanxi Province, China: a case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35 (6): e91–e99. DOI: 10.1016/j.canep.2011.06.006.
  23. Nemati A, Mahdavi R, Naghizadeh Baghi A. Case-control study of dietary pattern and other risk factors for gastric cancer. *Health Promot Perspect*. 2012; 2 (1): 20–27. DOI: 10.5681/hpp.2012.003.
  24. Sieri S, Agnoli C, Pala V, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 9757. DOI: 10.1038/s41598-017-09498-2.
  25. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008; 19 (7): 689–701. DOI: 10.1007/s10552-008-9132-y.
  26. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (58): 99013–23. DOI: 10.18632/oncotarget.20918.
  27. Everatt R, Tamosiunas A, Kuzmickiene I, et al. Alcohol consumption and risk of gastric cancer: a cohort study of men in Kaunas, Lithuania, with up to 30 years follow-up. *BMC Cancer*. 2012; 12: 475. Published 2012 Oct 15. DOI: 10.1186/1471-2407-12-475.
  28. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (5): 1266–75. DOI: 10.3945/ajcn.111.012351.
  29. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58 (9): 1428–47. DOI: 10.1080/10408398.2016.1263597.
  30. Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A, et al. Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (11): 1757–65. DOI: 10.1038/ajg.2013.336.
  31. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Opium: an emerging risk factor for gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2013; 133 (2): 455–61. DOI: 10.1002/ijc.28018.
  32. Chen Y, Tan F, Wei L, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-018-5025-y.
  33. Gu F, Xiao Q, Chu LW, et al. Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0161561. DOI: 10.1371/journal.pone.0161561.
  34. Chen Y, Tan F, Wei L, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-018-5025-y.
  35. Herszényi L, Juhász M, Mihály E, Tulassay Z. A fekélybetegség és a stressz [Peptic ulcer disease and stress]. *Orv Hetil*. 2015; 156 (35): 1426–9. DOI: 10.1556/650.2015.30249.
  36. Harbawer DM, de Sablet T, Chaturvedi R, Wilson KT. Chronic inflammation and oxidative stress: the smoking gun for *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer? *Gut Microbes*. 2013; 4 (6): 475–81. DOI: 10.4161/gmic.25583.
  37. Zhang X, Zhang Y, He Z, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death Dis*. 2019; 10 (11): 788. DOI: 10.1038/s41419-019-2030-2.
  38. Xie SH, Chen R, Zhao DL, et al. Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use in areas with a high incidence of upper gastrointestinal cancer in China: a multi-center cross-sectional survey. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019; 53 (11): 1098–103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.005.
  39. Dai Y, Wang WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (18): 2884–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i18.2884.
  40. Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7 (2): 97–102.
  41. Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cancer: an update. *Future Oncol*. 2018; 14 (15): 1497–509. DOI: 10.2217/fo-2017-0543.
  42. Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69 (10): 1855–60. DOI: 10.1007/s00228-013-1547-z.
  43. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003; 98 (5): 940–8. DOI: 10.1002/cncr.11568.
  44. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008; 57 (3): 298–305. DOI: 10.1136/gut.2007.137364.
  45. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007; 56 (7): 918–25. DOI: 10.1136/gut.2006.114504.
  46. Li F, Du H, Li S, Liu J. The Association Between Metabolic Syndrome and Gastric Cancer in Chinese. *Front Oncol*. 2018; 8: 326. Published 2018 Aug 23. DOI: 10.3389/fo-2018.00326.
  47. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J Res Med Sci*. 2019; 24: 94. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_242\_19.
  48. Miao ZF, Xu H, Xu YY, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2017; 8 (27): 44881–92. DOI: 10.18632/oncotarget.16487.
  49. Kwon HJ, Park MI, Park SJ, et al. Insulin Resistance Is Associated with Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Case Control Study. *Gut Liver*. 2019; 13 (2): 154–60. DOI: 10.5009/gnl17556.
  50. Ikeda F, DOI Y, Yonemoto K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2009; 136 (4): 1234–41. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.045.
  51. Cheung KS, Chan EW, Chen L, Seto WK, Wong ICK, Leung WK. Diabetes Increases Risk of Gastric Cancer After *Helicobacter pylori* Eradication: A Territory-Wide Study With Propensity Score Analysis. *Diabetes Care*. 2019; 42 (9): 1769–75. DOI: 10.2337/dc19-0437.
  52. Huang YK, Kang WM, Ma ZQ, Liu YQ, Zhou L, Yu JC. Body mass index, serum total cholesterol, and risk of gastric high-grade dysplasia: A case-control study among Chinese adults. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (35): e4730. DOI: 10.1097/MD.0000000000004730.
  53. Kim HY. Metabolic syndrome is associated with gastric dysplasia.

- Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23 (10): 871–5. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328349aa18.
54. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019; 92: 121–35. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
  55. Garai J, Uddo RB, Mohler MC, et al. At the crossroad between obesity and gastric cancer. *Methods Mol Biol*. 2015; 1238: 689–707. DOI: 10.1007/978-1-4939-1804-1\_36.
  56. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012; 17: 2383–90. DOI: 10.2741/4059.
  57. Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017; 37 (3): BSR20160474. Published 2017 May 11. DOI: 10.1042/BSR20160474.
  58. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Camargo MC, Rabkin CS. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2019; 51 (3): 841–50. DOI: 10.4143/crt.2019.151.
  59. Suzuki H, Iwasaki E, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009; 12 (2): 79–87. DOI: 10.1007/s10120-009-0507-x.
  60. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol*. 2003; 13 (3): 162–8. DOI: 10.2188/jea.13.162.
  61. Sheu MJ, Yang HB, Sheu BS, Cheng HC, Lin CY, Wu JJ. Erythrocyte Lewis (A+B-) host phenotype is a factor with familial clustering for increased risk of *Helicobacter pylori*-related non-cardiac gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21 (6): 1054–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04050.x.
  62. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016; 150 (5): 1113–24. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
  63. Zeng ZM, Luo FF, Zou LX, et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 7105–14. DOI: 10.2147/OTT.S115053.
  64. Coghill AE, Hildesheim A. Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *Am J Epidemiol*. 2014; 180 (7): 687–95. DOI: 10.1093/aje/kwu176.
  65. Koshiol J, Qiao YL, Mark SD, et al. Epstein-Barr virus serology and gastric cancer incidence and survival. *Br J Cancer*. 2007; 97 (11): 1567–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604063.
  66. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 1995; 60 (5): 642–4. DOI: 10.1002/ijc.2910600513.
  67. de Souza CRT, Almeida MCA, Khayat AS, et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (43): 4928–38. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4928.
  68. Zou L, Luo K, Qiao O, Xu J. Global gene expression responses to Iodine-125 radiation in three human gastric cancer cell lines. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2014; 52 (8): 612–6.
  69. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112 (1): 44–51. DOI: 10.1038/bjc.2014.552.
  70. Nandakumar A, Uwatoko F, Yamamoto M, et al. Radiation-induced Epstein-Barr virus reactivation in gastric cancer cells with latent EBV infection. *Tumour Biol*. 2017; 39 (7): 1010428317717718. DOI: 10.1177/1010428317717718.
  71. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67 (10): 854–60. DOI: 10.1136/jech-2012-201108.
  72. Mendoza D, Herrera P, Gilman RH, et al. Variation in the prevalence of gastric cancer in Perú. *Int J Cancer*. 2008; 123 (2): 414–20. DOI: 10.1002/ijc.23420.
  73. Rota M, Alicandro G, Pelucchi C, et al. Education and gastric cancer risk-An individual participant data meta-analysis in the StoP project consortium [published correction appears in *Int J Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):E6]. *Int J Cancer*. 2020; 146 (3): 671–81. DOI: 10.1002/ijc.32298.
  74. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15 (5): 391–7. DOI: 10.1097/00008469-200610000-00003.
  75. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med*. 2012; 69 (4): 268–75. DOI: 10.1136/oemed-2011-100071.
  76. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015; 72 (2): 151–9. DOI: 10.1136/oemed-2014-102178.
  77. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016; 31 (6): 1042–53. DOI: 10.3904/kjim.2016.147.
  78. 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): e60–e70. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
  79. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010; 102 (2): 237–42. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605380.
  80. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 70 (1): 50–55. DOI: 10.1002/1097-0142(19920701)70.
  81. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48 (42): 1552–1555.
  82. Shin CM, Kim N, Yang HJ, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 (2): e34–e39. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a159c4.
  83. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000; 88 (2): 274–9.
  84. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015; 1 (1): 23–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
  85. Pharoah PD, 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.
  86. Petrovich I, Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43 (5): 554–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.006.
  87. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 3209–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
  88. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 119 (6): 1447–53. DOI: 10.1053/gast.2000.20228.
  89. Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17 (9): 1032–41. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0044.
  90. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott RJ, Lubiński J. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer*. 2002; 87 (8): 888–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600562.
  91. Moiseyenko VM, Volkov NM, Suspistin EN, et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer. *Med Oncol*. 2013; 30 (2): 545. DOI: 10.1007/s12032-013-0545-4.
  92. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (3): 1028–035. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
  93. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012; 119 (7): 1650–7. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945.

94. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343 (2): 78–85. DOI: 10.1056/NEJM200007133430201
95. Tian J, Liu G, Zuo C, Liu C, He W, Chen H. Genetic polymorphisms and gastric cancer risk: a comprehensive review synopsis from meta-analysis and genome-wide association studies. *Cancer Biol Med*. 2019; 16 (2): 361–89. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0290.
96. Setiawan VW, Yu GP, Lu QY, et al. Allium vegetables and stomach cancer risk in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005; 6 (3): 387–95.
97. Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu GJ, Wu TX, Wu XT. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011; 141 (1): 80–89. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.057.
98. Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72 (4): 1047–52. DOI: 10.1093/ajcn/72.4.1047.
99. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145 (1): 113–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.001.
100. Hou IC, Amarnani S, Chong MT, Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (24): 3713–22. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3713.
101. Zhou Y, Wang T, Meng Q, Zhai S. Association of carotenoids with risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Clin Nutr*. 2016; 35 (1): 109–16. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.02.003.
102. Kong P, Cai Q, Geng Q, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e116060. DOI: 10.1371/journal.pone.0116060.
103. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (6): 488–92. DOI: 10.1093/jnci/djs003.
104. Mahendra A, Karishma, Choudhury BK, et al. Vitamin D and gastrointestinal cancer. *J Lab Physicians*. 2018; 10 (1): 1–5. DOI: 10.4103/JLP.JLP\_49\_17.
105. Vyas N, Companioni RC, Tiba M, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2016; 8 (9): 688–94. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i9.688.
106. Singh K, Gandhi S, Batool R. A Case-Control Study of the Association between Vitamin D Levels and Gastric Incomplete Intestinal Metaplasia. *Nutrients*. 2018; 10 (5): 629. DOI: 10.3390/nu10050629.
107. Kurtzke JF, Hyllested K. Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology*. 1988; 7 (4): 190–227. DOI: 10.1159/000110154.
108. Gonda TA, Kim Yi, Salas MC, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent *Helicobacter*-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 824–33.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.058.
109. Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, Johansson M, Friedenreich CM. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016; 95: 17–27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.021.
110. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17 (4): 272–8. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.01.006
111. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7 (1): 12–22. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0282.
112. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109 (1): 60–67. DOI: 10.1038/ajg.2013.404.
113. Hamid RN, Akkurt ZM. Hereditary Tumor Syndromes with Skin Involvement. *Dermatol Clin*. 2019; 37 (4): 607–13. DOI: 10.1016/j.det.2019.05.016.