

# НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАКУ ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, Н.М. КЕРЕЕВА<sup>1</sup>, С.Ж. АХМЕТОВА<sup>1</sup>,  
А.К. КОЙШЫБАЕВ<sup>1</sup>, Г. Ж. ЕССУЛТАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак желудка представляет собой гетерогенное заболевание, развитие которого связано с воздействием как генетических, так и приобретенных соматических мутаций.

Выделение оптимальных диагностических маркеров для рака желудка с высокой чувствительностью и специфичностью позволит повысить показатели выживаемости пациентов и будет способствовать развитию персонализированной медицины. Идентификация биомаркеров на основе интеграции клинических данных и комплексного анализа генома может существенно улучшить точность диагностики, прогнозирования течения заболевания, риска рецидива и реакции на терапию. В данной работе рассматриваются перспективные биологические маркеры, которые могут быть использованы для ранней диагностики рака желудка и предсказания эффективности различных методов лечения.

**Цель исследования** – провести анализ современной научной литературы с целью выявления новых и недавно разработанных биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью в отношении злокачественных новообразований желудка.

**Методы:** В настоящем обзоре был использован электронный поиск в медицинской литературе с использованием баз данных PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «биомаркер», «рак желудка», «раннее выявление», «диагностика», «прогноз». В обзор были включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, доступные в открытом доступе, посвященные исследованию роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании течения рака желудка. Опубликованы они были за последние десять лет. Отчеты о единичных наблюдениях, переписка, письма и исследования, не проводившиеся на людях, в обзор не включались.

**Результаты:** В ходе проведенных исследований было выявлено, что существующие биомаркеры для диагностики и прогнозирования течения рака желудка обладают недостаточной точностью. В рамках современного подхода к классификации заболевания был предложен новый молекулярный тип: опухоли, инфицированные вирусом Эпштейна-Барра, опухоли с нестабильностью микроспутников, геномно-стабильные опухоли и хромосомно-нестабильные опухоли.

**Заключение:** Современные исследования рака желудка направлены на поиск и проверку новых неинвазивных биомаркеров. Для повышения чувствительности и расширения области применения биомаркеров в целях ранней диагностики и прогнозирования эффективности лечения необходимы дополнительные исследования.

**Ключевые слова:** биомаркер, рак желудка, раннее выявление, диагностика, прогноз.

**Введение:** Несмотря на прогресс в области медицины, методов консервирования пищевых продуктов и лечения *Helicobacter pylori*, рак желудка по-прежнему занимает пятое место среди наиболее распространенных видов рака и четвертое место по числу смертей от рака в мире по состоянию на 2020 год [1]. Распространенность рака желудка демонстрирует значительные географические различия, при этом мужчины подвержены ему в два раза чаще, чем женщины. Согласно последним данным, наивысшие показатели заболеваемости наблюдаются в Восточной Азии, Центральной и Восточной Европе, где сосредоточено 87% всех новых случаев заболевания во всем мире. В то же время, в Африке и Северной Америке отмечается существенно более низкая распространенность рака желудка [2].

Одним из подходов к уменьшению бремени заболевания раком желудка является проведение ранней диагностики. Хотя эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта признана «золотым стандартом» для скрининга, выявление опухолей на ранних стадиях

требует более точных методов с высокой чувствительностью и специфичностью.

Ввиду того, что многие пациенты на начальных этапах заболевания не проявляют симптомов, и в настоящее время не существует эффективных скрининговых методов для раннего выявления рака желудка, диагноз часто устанавливается на поздних стадиях, что приводит к неблагоприятному прогнозу и низкой выживаемости [3].

Для реализации широкомасштабной программы скрининга рака желудка в популяции здоровых людей требуется разработка более доступного и экономически обоснованного метода.

В последние десятилетия серологические опухолевые маркеры традиционно применялись для диагностики онкологических заболеваний у конкретных групп пациентов, а также для мониторинга прогрессирования рака.

Онкологические биомаркеры, также известные как опухолевые маркеры, представляют собой специфиче-

ские молекулы, присутствие которых указывает на наличие и развитие злокачественных новообразований. Эти биомаркеры играют ключевую роль в диагностике рака, позволяя врачам обнаружить заболевание на ранних стадиях, а также в планировании персонализированной терапии, что повышает эффективность лечения [4]. Вкратце, речь идёт о объективно измеряемых характеристиках, используемых в качестве показателей нормального функционирования организма, патологических процессов или реакции на терапию. Их применение неуклонно расширяется благодаря прогрессу в области генетического анализа и молекулярной терапии.

На сегодняшний день не существует биомаркеров с достаточной точностью и специфичностью для диагностики рака желудка в клинической практике. Необходимость в таких маркерах актуальна на всех стадиях заболевания, чтобы оптимизировать его течение. В настоящей работе обобщаются современные достижения и подходы к разработке биомаркеров рака желудка, которые потенциально могут быть использованы для ранней диагностики, точного прогнозирования эффективности лечения и молекулярной классификации опухоли.

**Цель исследования** – провести анализ современной научной литературы с целью выявления новых и недавно разработанных биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью в отношении злокачественных новообразований желудка.

**Материалы и методы:** В настоящем обзоре был использован электронный поиск в медицинской литературе с использованием баз данных PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «биомаркер», «рак желудка», «раннее выявление», «диагностика», «прогноз». В обзор были включены полнотекстовые публикации на английском языке, доступные в открытом доступе, посвященные исследованию роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании течения рака желудка. Публикации включены за последние десять лет. Отчеты о единичных наблюдениях, переписка, письма и исследования, не проводившиеся на людях, в обзор не включались.

**Результаты:** В актуальной медицине все шире внедряются использование неинвазивных биомаркеров для своевременной диагностики злокачественных новообразований и отслеживания их динамики.

В современной клинической практике для ранней диагностики рака желудка часто используются различные опухолевые маркеры. К наиболее распространенным из них относятся карциноэмбриональный антиген (CEA), углеводные антигены (CA), такие как CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, а также пепсиноген и  $\alpha$ -фетопротейн (AFP) [5]. Тем не менее, серологические биомаркеры характеризуются низкой специфичностью и чувствительностью. В настоящий момент ни один из них не может быть признан специфичным и персонализированным маркером для диагностики рака желудка [6]. К данному вопросу мы вернёмся позднее.

По данным Т. Li, «жидкая биопсия» представляет собой перспективный диагностический подход для пациентов с раком желудка. Данный метод основан на обнаружении в биологических жидкостях (крови, моче и т.д.) циркулирующих опухолевых клеток, фрагментов

опухолевой ДНК или РНК, экзосом и атипичных тромбоцитов, что позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях [7]. Несмотря на растущий интерес к жидкостной биопсии как потенциальному инструменту диагностики рака желудка, Американское общество клинической онкологии (ASCO) в своем недавнем обзоре сделало вывод о недостаточности имеющихся данных для подтверждения ее клинической значимости и эффективности в этой области [8]. В дополнение к вышесказанному, руководящие принципы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) предписывают проведение жидкостной биопсии исключительно в ситуациях, когда забор ткани опухоли невозможен или полученный материал недостаточен для анализа [9].

Недавние достижения в области высокопроизводительных технологий позволили глубже понять молекулярные механизмы развития аденокарциномы желудка. Это привело к разработке новой молекулярной классификации заболевания, которая выделяет четыре подтипа, дифференцируемые по их специфическим генетическим характеристикам.

Классификация рака желудка, основанная на проекте «Атлас генома рака» (TCGA), представляет собой молекулярную стратификацию опухолей, основанную на анализе генетических и эпигенетических изменений. Эта классификация помогает глубже понять механизмы развития заболевания и предоставляет основу для разработки целевых методов лечения [10].

– **Опухоли, инфицированные вирусом Эпштейна-Барра:** Этот тип опухолей характеризуется присутствием вирусного агента – вируса Эпштейна-Барра – в клетках опухоли, что может влиять на иммунный ответ и прогрессирование заболевания.

– **Опухоли с нестабильностью микроспутников (MSI):** Эти опухоли демонстрируют высокую частоту мутаций в коротких повторяющихся ДНК-последовательностях, называемых микроспутниками. Нестабильность микроспутников ассоциируется с определёнными формами рака и может служить маркером для иммуноterapiи.

– **Геномно-стабильные опухоли (GS):** К этой группе относятся опухоли, которые не показывают признаков нестабильности микроспутников (MSI) или хромосомной нестабильности (CIN). Эти опухоли могут иметь различные молекулярные характеристики, что затрудняет их классификацию.

– **Хромосомно-нестабильные опухоли (CIN):** Эти опухоли характеризуются нестабильностью количества и структуры хромосом, что приводит к анеуплоидии и другим генетическим аномалиям. CIN может быть связано с агрессивным течением болезни и низкой выживаемостью.

Азиатская рабочая группа по изучению рака (ACRG) выделяет рак желудка по маркерам MSI и MSS: в зависимости от наличия мутаций в микросателлитах, опухоли можно классифицировать как MSI (Microsatellite Instability – нестабильные микросателлиты) или MSS (Microsatellite Stable – стабильные микросателлиты). Опухоли MSS могут быть дополнительно подразделены на три подтипа:

\* MSS/EMT: Опухоли, демонстрирующие эпителиально-мезенхимальный переход.

\* MSS/TP53+: Опухоли с активной мутацией гена TP53.

\* MSS/TP53-: Опухоли с отсутствием активности гена TP53 [11, 12].

Эта новая классификация послужила основой для ряда клинических исследований, направленных на выявление эффективных терапевтических подходов, включающих комбинированное применение ингибиторов контрольных точек иммунитета и молекулярно-таргетированной терапии. Предварительные результаты этих исследований весьма обнадеживающие [13]. Несмотря на это, своевременное выявление заболевания по-прежнему является первостепенной задачей, а проведение исследований в области поиска новых биологических маркеров или генетических признаков патологии - непростым условием.

Согласно систематическому обзору, проведённому Н. Shimada, несмотря на то, что некоторые циркулирующие опухолевые антигены уже давно используются в повседневной клинической практике, их эффективность в ранней диагностике рака желудка остаётся под вопросом. Это связано с высокой частотой как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [14, 15]. CEA, CA19-9 и CA72-4 широко применяются в качестве стандартных онкомаркеров при постановке диагноза, определении прогноза заболевания, контроле эффективности лечения и выявлении рецидивов рака желудка [16]. При диагностировании рака как уровень CEA, так и CA 19-9 могут служить ценными прогностическими маркерами, позволяющими оценить степень распространенности опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов [17]. Несмотря на определённые возможности, указанные методы не обладают достаточной точностью и избирательностью для использования в скрининговых программах по выявлению рака желудка на ранних стадиях [18]. Согласно исследованию Т. Matsuoka, показатель CA72-4 обладает большей чувствительностью и точностью по сравнению с CEA. Однако количество исследований, посвященных оценке его эффективности в скрининговых тестах на рак желудка, ограничено [4]. В исследованиях F. Feng было установлено, что опухолевые маркеры, такие как AFP и CA125, обладают низкой чувствительностью в ранней диагностике рака желудка [19]. Кроме того, CA50 имеет ограниченную диагностическую ценность [20]. В своих исследованиях S. Ning и др. изучали возможности повышения точности диагностики рака желудка посредством комбинированного анализа нескольких серологических опухолевых маркеров. Установлено, что совместное определение CEA, CA19-9, CA72-4 в сочетании с тимидинкиназой 1 (TK1), биомаркером пролиферации клеток, существенно повышает чувствительность и специфичность выявления рака желудка по сравнению с использованием отдельных биомаркеров [21]. В недавнем исследовании Li J. была предложена диагностическая модель для раннего выявления рака желудка. Модель основана на уровнях CEA, CA72-4 и трёх воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-6 и IL-8.

В ходе валидационного исследования модель продемонстрировала высокую эффективность в дифференциации между здоровыми испытуемыми, лицами с атипичной гиперплазией слизистой оболочки желудка, пациентами с ранней стадией РЖ и пациентами с запущенной стадией РЖ [22]. В исследовании рака желудка, опубликованном М. Kanda в 2015 году, была выявлена повышенная экспрессия ряда генов. Такие гены, как хрг, интерферон-индуцированный трансмембранный белок 1 (iftim1), матриксная металлопротеиназа-9 (mmp-9), ген, трансформирующий опухоль гипофиза-1 (pttg1) и stc1, могут быть использованы в качестве биомаркеров для ранней диагностики заболевания [23].

В настоящей обзорной статье также освещаются многообещающие направления исследований биомаркеров рака желудка, базирующиеся на различных молекулярно-генетических характеристиках (таблица 1). Проведена классификация этих биомаркеров в соответствии с их функцией в ранней диагностике заболевания, прогнозировании рецидива и оценке эффективности химиотерапии.

Существуют также исследования казахстанских ученых, посвященные биомаркерам двухнитевых разрывов ДНК при раке желудка, таким как  $\gamma$ -H2AX и 53BP1, которые обладают репарационной активностью [46]. Эти маркеры имеют клиническое значение и могут быть использованы в качестве диагностического инструмента в рамках персонализированной медицины.

Биомаркеры рака желудка играют важную роль в персонализированном лечении, что позволяет более точно подбирать терапию и прогнозировать результат. Однако на данный момент многие из них находятся на стадии клинических исследований. В будущем биомаркеры могут быть интегрированы в клиническую практику, помогая врачам не только улучшить результаты лечения, но и выбирать наиболее эффективные методы терапии, минимизируя побочные эффекты.

Прогнозирование на основе биомаркеров поможет выявить пациентов с высоким риском рецидива, а также подобрать индивидуальную терапевтическую эффективность, что имеет большое значение для определения выживаемости и качества жизни пациентов с раком желудка. В исследовании D. Wu и соавт. был выявлен повышенный уровень белков IFNGR1, TNFRSF19L, GHR, SLAMF8, FR-бета и интегрин альфа 5 в сыворотке крови у пациентов с раком желудка. Это открытие указывает на перспективность использования указанных белков в качестве новых биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования течения заболевания рака желудка [47].

Согласно исследованиям W. Ноу и др., уровень экспрессии белка CD44 может служить независимым прогностическим маркером при раке желудка. Этот белок коррелирует с наличием иммунной инфильтрации в опухолевой ткани и демонстрирует повышенную активность у пациентов с данным заболеванием [48].

В работе проф. X. Zhou и др. было установлено, что присутствие piR-1245 в желудочном соке может служить перспективным биологическим маркером для диагностики и прогнозирования рака желудка [49].

**Таблица 1 – Актуальные вопросы применения молекулярных маркеров в диагностике, прогнозировании течения и ответа на терапию рака желудка (адаптировано из статьи [4])**

Биологический маркер	Изменение	Клиническая цель	Метод обнаружения	Ссылка
Гены, связанные с метастазами				
<i>Факторы роста</i>				
HER2 – Ген, кодирующий рецептор, связанный с ростом клеток.	Сверхэкспрессия	Диагностический / прогностический	Ткань	[24]
FGFR – Фактор роста фибробластов, участвующий в клеточной пролиферации и дифференцировке.				[25]
PI3K/Akt/mTOR (PIK3CA) – Ген, кодирующий субъединицу, участвующую в пути передачи сигнала, способствующего клеточному росту.				[26]
MET – Ген, кодирующий рецептор, связанный с ростом и метастазами.				[27]
VEGF (VEGF-2) – Вазоэндотелиальный фактор роста, участвующий в ангиогенезе.				[28]
VEGF-D) – Вазоэндотелиальный фактор роста, участвующий в ангиогенезе.				[29]
<i>Регулирование клеточного цикла</i>				
TP53 – Ген, кодирующий белок, участвующий в контроле клеточного цикла.	Мутация	Диагностический	Ткань	[30]
<i>Молекула адгезии</i>				
Е-кадгерин (CDH1) – Молекула адгезии, участвующая в межклеточной связи.	Мутация/эпигенетическое изменение	Диагностический/прогностический	Ткань/крови	[31]
<i>Иммунная контрольно-пропускная точка</i>				
PD-L1 – Иммунная контрольно-пропускная точка, которая регулирует иммунный ответ.	Мутация	Прогностический/терапевтический	Ткань	[32]
<i>Эпигенетические изменения</i>				
CDH1, CHFR, DAPK, GSTP1, p15, p16, RARβ, RASSF1A, RUNX3, TFPI2 – Группы генов, изменения в метилировании которых связаны с раком.	Гиперметилирование	Диагностика	Ткань	[33]
<i>Генетический полиморфизм</i>				
IL1-β, IL-1RN, CD44	СНП	Прогностический	Ткань	[34]
TP53, SYNE1, CSMD3, LRP1B, CDH1, PIK3CA, ARID1A, PKHD, KRAS, JAK2, CD274, PDCD1LG2 – Вариации в ДНК, влияющие на предрасположенность к заболеваниям.	Копировать вариации/мутации чисел	Диагностический/прогностический/терапевтический	Ткань	[35]
<i>Циркулирующие опухолевые клетки</i>				
CD44, N-кадгерин, виментин – Клетки, выделяющиеся в кровь из опухоли.	Сверхэкспрессия	Диагностический/терапевтический	Кровь	[36]
рап-СК, Е-кадгерин	Уменьшенное выражение	Процесс ЕМТ	Кровь	[37]
ЕЕ2 – Эстроген, который может влиять на рост опухолей.	Сверхэкспрессия	Терапевтический	Кровь	[38]
<i>Специфический биомаркер для желудка</i>				
ADAM23, GDNF, MINT25, MLF1, PRDM5, RORA – Гены, связанные с раком желудка.	Гиперметилирование	Диагностический	Желудочный промывание желудка	[39]
BARHL2 – Гены, связанные с раком желудка.	Гиперметилирование	Диагностический/терапевтический	Желудочный промывка/сок	[40]
PVT1	Регулируется	Диагностический/прогностический	Желудочный сок	[41]
miR-421, miR-21, miR-106a, miR-129 - МикроРНК, участвующие в регуляции генов.	Регулируется	Диагностический	Желудочный сок	[42]
KagA	Регулируется	Диагностический	Ткань	[43]
VAK	Регулируется	Диагностический	Ткань	[44]
Гастрокин 1 – Белок, связанный с регуляцией пищеварительных процессов.	Деактивация	Прогностический	Ткань	[45]

Исследование J. Ji и др. продемонстрировало повышенную экспрессию KK-LC-1 в тканях больных раком желудка по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, установлена корреляция между более высокой экспрессией KK-LC-1 и более продолжительной выживаемостью пациентов с раком желудка. Данные результаты указывают на потенциальную ценность KK-LC-1 в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать благоприятный исход у пациентов с раком желудка [50].

Концентрации circERBB2 в предоперационных образцах плазмы можно рассматривать как неинвазив-

ный прогностический биомаркер рака желудка. Кроме того, мониторинг послеоперационных концентраций circERBB2 в плазме может быть полезен для выявления рецидивов рака желудка [51].

Недавние исследования в Китае показали тесную корреляцию между высоким уровнем экспрессии гена COMMD10 и неблагоприятным прогнозом для пациентов, страдающих желудочно-кишечным раком. Функциональная активность COMMD10 связана с модификацией мРНК N6-метиладенозина (m6A) и играет важную роль в процессах иммунной инфильтрации опухоли рака желудка [52].



Исследование, проведенное W. Gu с соавт., установило наличие корреляции между уровнем экспрессии гена ITGB1 и активностью сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина при раке желудка. Анализ данных из когорт TCGA-STAD/ACRG/GSE15459 показал положительную связь между экспрессией ITGB1 и факторами, ингибирующими иммунный ответ, а также отрицательную связь с факторами, активирующими иммунный ответ. Таким образом, ITGB1 влияет на прогноз заболевания у пациентов с раком желудка и играет ключевую роль в подавлении иммунного ответа [53].

**Обсуждение:** В текущем обзоре рассматриваются наиболее часто используемые онкологические маркеры, включая CEA, CA, такие как CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, пепсиноген и AFP. Согласно рекомендациям ASCO, ESMO и NCCN, проведение жидкостной биопсии допустимо исключительно в случаях, когда забор ткани опухоли невозможен или полученный образец недостаточен для анализа.

Следует отметить, что современная научная литература предлагает классификацию рака желудка на основе проекта TCGA, которая основана на анализе генетических и эпигенетических изменений.

Несмотря на то, что ряд исследователей подтвердили эффективность стандартных серологических методов диагностики онкомаркеров в выявлении и оценке риска рецидива рака желудка, ограниченная специфичность и чувствительность этих молекулярных маркеров не позволяют использовать их для ранней диагностики заболевания.

В данной обзорной статье также представлены перспективные направления исследований биомаркеров рака желудка, основанные на различных молекулярно-генетических характеристиках. Проведена классификация этих биомаркеров в зависимости от их функции в ранней диагностике заболевания, прогнозировании рецидива и оценке эффективности химиотерапии.

Биомаркеры рака желудка играют существенную роль в постановке диагноза, прогнозировании исхода заболевания и мониторинге его течения, а также в разработке более действенных методов лечения. В силу часто бессимптомного характера рака желудка на ранних стадиях, его диагностика представляет значительную сложность. Использование биомаркеров открывает новые возможности для повышения точности диагностики и своевременного выявления данного заболевания.

В будущем, новые молекулярные маркеры могут существенно изменить подход к лечению и мониторингу рака желудка, обеспечивая более индивидуализированные стратегии лечения.

**Заключение:** Рак желудка продолжает оставаться одной из главных причин смертности от злокачественных новообразований во всём мире. Высокий уровень летальности обусловлен запоздалой диагностикой, когда терапевтические возможности ограничены. Существующие биомаркеры для диагностики и прогнозирования течения заболевания обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. В настоящее время диагностика основана исключительно на инвазивных процедурах, таких как эндоскопия

верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поэтому современные исследования рака желудка сосредоточены на выявлении и валидации неинвазивных биомаркеров, выделяемых опухолевыми тканями в биологические жидкости организма. Однако многие из этих биомаркеры обнаруживаются на поздних стадиях заболевания и непригодны для ранней диагностики. Для повышения чувствительности и расширения спектра применения биомаркеров в целях ранней диагностики и прогнозирования эффективности лечения необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию лабораторных методов.

#### Список использованных источников:

1. Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., Meheus F., Verhoeven R.H.A., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Soerjomataram I. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study // *E Clin Med.* – 2022. – Vol. 47. – P. 101404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101404>
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.J., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396(10251). – P. 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
3. Xu Y., Zhang P., Zhang K., Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* – 2021. – Vol. 1876(2). P. 188634. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188634>
4. Matsuoka T., Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 2818–2832. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>
5. Tsai M.M., Wang C.S., Tsai C.Y., Huang H.W., Chi H.C., Lin Y.H., Lu P.H., Lin K.H. Potential Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Targets of MicroRNAs in Human Gastric Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17(6). – P. 945. <https://doi.org/10.3390/ijms17060945>
6. Tong W., Ye F., He L., Cui M., Hu Y., Li W., Jiang J., Zhang D.Y., Suo J. Serum biomarker panels for diagnosis of gastric cancer // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 2455–2463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101834>
7. Li T.T., Liu H., Yu J., Shi G.Y., Zhao L.Y., Li G.X. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24(21). – P. 2236–2246. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2236>
8. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C., Diehn M., Hurley P., Lazar A.J., Lindeman N., Lockwood C.M., Rai A.J., Schilsky R.L., Tsimberidou A.M., Vasalos P., Billman B.L., Oliver T.K., Bruinooge S.S., Hayes D.F., Turner N.C. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36(16). – P. 1631–1641. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8671>
9. Fernández-Lázaro D., Hernández J.L.G., García A.C., Castillo A.C.D., Hueso M.V., Cruz-Hernández J.J. Promises and pitfalls of using liquid biopsy for precision medicine // *Cancer Res.* – 2019. – Vol. 79(11). – P. 2798–2804. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3402>
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 513. – P. 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
11. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., Ye X.S., Do I.G., Liu S., Gong L., Fu J., Jin J.G., Choi M.G., Sohn T.S., Lee J.H., Bae J.M., Kim S.T., Park S.H., Sohn I., Jung S.H., Tan P., Chen R., Hardwick J., Kang W.K., Ayers M., Hongyue D., Reinhard C., Loboda A., Kim S., Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
12. Katona B.W., Rustgi A.K. Gastric Cancer Genomics: Advances and Future Directions // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.003>
13. Chivu-Economescu M., Matei L., Necula L.G., Dragu D.L., Bleotu C., Diaconu C.C. New therapeutic options opened by the molecular classification of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1942–1961. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.1942>
14. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17. – P. 26–33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>

15. Qian C., Ju S., Qi J., Zhao J., Shen X., Jing R., Yu J., Li L., Shi Y., Zhang L., Wang Z., Cong H. Alu-based cell-free DNA: a novel biomarker for screening of gastric cancer // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 8. – P. 54037-54045. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11079>
16. Kotzev A.I., Draganov P.V. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? // *Gastrointest. Tumors*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1-13. <https://doi.org/10.1159/000488240>
17. Kim J.H., Jun K.H., Jung H., Park I.S., Chin H.M. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 61(131). – P. 863-869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176088/>
18. Dolscheid-Pommerich R.C., Manekeller S., Walgenbach-Brünagel G., Kalff J.C., Hartmann G., Wagner B.S., Holdenrieder S. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays // *Anticancer Res*. – 2017. – Vol. 37. – P. 353-359. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11329>
19. Feng F., Tian Y., Xu G., Liu Z., Liu S., Zheng G., Guo M., Lian X., Fan D., Zhang H. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17. – P. 737. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19712>
20. Tian S.B., Yu J.C., Kang W.M., Ma Z.Q., Ye X., Cao Z.J., Yan C. Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15. – P. 6295-6300. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.15.6295>
21. Ning S., Wei W., Li J., Hou B., Zhong J., Xie Y., Liu H., Mo X., Chen J., Zhang L. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients // *J. Cancer*. – 2018. – Vol. 9. – P. 494-501. <https://doi.org/10.7150/jca.21562>
22. Li J., Xu L., Run Z.C., Feng W., Liu W., Zhang P.J., Li Z. Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 24. – P. 2269-2278. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i20.304>
23. Kanda M., Kadera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21. – P. 9838-9852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9838>
24. Janjigian Y.Y., Werner D., Pauligk C., Steinmetz K., Kelsen D.P., Jäger E., Altmannberger H.M., Robinson E., Tafel L.J., Tang L.H. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 23. – P. 2656-2662. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds104>
25. Womack C. FGFR2, HER2 and cMet in gastric adenocarcinoma: detection, prognostic significance and assessment of downstream pathway activation // *Virchows Arch*. – 2014. – Vol. 464. – P. 145-156. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1517-y>
26. Ito C., Nishizuka S.S., Ishida K., Uesugi N., Sugai T., Tamura G., Koeda K., Sasaki A. Analysis of PIK3CA mutations and PI3K pathway proteins in advanced gastric cancer // *J. Surg. Res*. – 2017. – Vol. 212. – P. 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.018>
27. Nagatsuma A.K., Aizawa M., Kuwata T., Doi T., Ohtsu A., Fujii H., Ochiai A. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma // *Gastric Cancer*. – 2015. – Vol. 18. – P. 227-238. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0360-4>
28. Fuse, N., Kuboki, Y., Kuwata, T., Nishina, T., Kadowaki, S., Shinozaki, E., Machida, N., Yuki, S., Ooki, A., Kajiuira, S., Kimura, T., Yamanaka, T., Shitara, K., Nagatsuma, A. K., Yoshino, T., Ochiai, A., & Ohtsu, A. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19(1). – P. 183-191. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0471-6>
29. Tabernero J., Hozak R.R., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Ciuleanu T.E., Portnoy D.C., Prausová J. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study // *Ann. Oncol*. – 2018. – Vol. 29. – P. 602-609. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy461>
30. Li-Chang H.H., Kasaiian K., Ng Y., Lum A., Kong E., Lim H., Jones S.J., Huntsman D.G., Schaeffer D.F., Yip S. Retrospective review using targeted deep sequencing reveals mutational differences between gastroesophageal junction and gastric carcinomas // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 6. – P. 15-32. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1021-7>
31. Wen J., Zheng T., Hu K., Zhu C., Guo L., Ye G. Promoter methylation of tumor-related genes as a potential biomarker using blood samples for gastric cancer detection // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 77783-77793. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20782>
32. Crea F.G., Hebbbar M., Ilie S.M., Bacinschi X.E., Trifanescu O.G., Botnariuc I., Anghel R.M. Current Targeted Therapies in HER2-Positive Gastric Adenocarcinoma // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2017. – Vol. 32. – P. 351-363. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2249>
33. Ding Y., Lian H.F., Du Y. Clinicopathological significance of CHFR promoter methylation in gastric cancer: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9. – P. 10083-10090. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23394>
34. DriciAel-M., Moulessehou S., Tifrit A., Diaf M., Turki D.K., Bachir M., Tou A. Effect of IL-1 $\beta$  and IL-1RN polymorphisms in carcinogenesis of the gastric mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori* in Algeria // *Libyan J. Med*. – 2016. – Vol. 11. – P. 31576. <https://doi.org/10.1177/1479972307087190>
35. Kuboki Y., Yamashita S., Niwa T., Ushijima T., Nagatsuma A., Kuwata T., Yoshino T., Doi T., Ochiai A., Ohtsu A. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer // *Ann. Oncol*. – 2016. – Vol. 27. – P. 127-133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv508>
36. Huang X., Gao P., Sun J., Chen X., Song Y., Zhao J., Xu H., Wang Z. Clinicopathological and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – P. 21-33. <https://doi.org/10.1002/ijc.28954>
37. Shu X., Liu H., Pan Y., Sun L., Yu L., Sun L., Yang Z., Ran Y. Distinct biological characterization of the CD44 and CD90 phenotypes of cancer stem cells in gastric cancer cell lines // *Mol. Cell. Biochem*. – 2019. – Vol. 459(1-2). – P. 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03548-1>
38. Mishima Y., Matsusaka S., Chin K., Mikuniya M., Minowa S., Takayama T., Shibata H., Kuniyoshi R., Ogura M., Terui Y. Detection of HER2 Amplification in Circulating Tumor Cells of HER2-Negative Gastric Cancer Patients // *Target Oncol*. – 2017. – Vol. 12. – P. 341-351. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0493-6>
39. Yamanoi K., Arai E., Tian Y., Takahashi Y., Miyata S., Sasaki H., Chiwaki F., Ichikawa H., Sakamoto H., Kushima R., Katai H., Yoshida T., Sakamoto M., Kanai Y. Epigenetic clustering of gastric carcinomas based on DNA methylation profiles at the precancerous stage: its correlation with tumor aggressiveness and patient outcome // *Carcinogenesis*. – 2015. – Vol. 36(5). – P. 509-520. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv013>
40. Yamamoto H., Watanabe Y., Oikawa R., Morita R., Yoshida Y., Maehata T., Yasuda H., Itoh F. BARHL2 Methylation Using Gastric Wash DNA or Gastric Juice Exosomal DNA is a Useful Marker For Early Detection of Gastric Cancer in an H. pylori-Independent Manner // *Clin. Transl. Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3927>
41. Yuan C.L., Li H., Zhu L., Liu Z., Zhou J., Shu Y. Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer // *Neoplasma*. – 2016. – Vol. 63. – P. 442-449. [https://doi.org/10.4149/314\\_150825N45](https://doi.org/10.4149/314_150825N45)
42. Virgilio E., Giarnieri E., Giovagnoli M.R., Montagnini M., Proietti A., D'Urso R., Mercantini P., Balducci G., Cavallini M. Gastric Juice MicroRNAs as Potential Biomarkers for Screening Gastric Cancer: A Systematic Review // *Anticancer Res*. – 2018. – Vol. 38. – P. 613-616. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12265>
43. Saju P., Murata-Kamiya N., Hayashi T., Senda Y., Nagase L., Noda S., Matsusaka K., Funata S., Kunita A., Urabe M. Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus // *Nat. Microbiol*. – 2016. – Vol. 1. – P. 16026. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.26>
44. Pormohammad A., Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., Nasiri M.J., Dabiri H., Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog*. – 2018. – Vol. 118. – P. 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.004>
45. Altieri F., Di Stadio C.S., Federico A., Miselli G., De Palma M., Ripa E., Arcari P. Epigenetic alterations of gastrosone 1 gene expression in gastric cancer // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 16899-16911. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14817>
46. Туляева А.Б., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Айтмагнбет П.А., Иманбаев Н.М., Журабекова Г.А., Батырова Г.А., Жолмухамедова Д.А., Кереева Н.М., Айтмагаметова М.А. Разрывы и репарация ДНК в лимфоцитах как диагностический маркер у пациентов с раком желудка // *Онкология и Радиология Казахстана*. – 2024. – №1 (71). – С. 35-39 [Tulyaeva A.B., Iztleuov E.M., Koishybaev A.K., Aitmagambet P.A., Imanbayev N.M., Zhurabekova G.A., Batyrova G.A., Zholmukhamedova D.A., Kereeva N.M., Aitmagambetova M.A. DNA breaks and repair in lymphocytes as a diagnostic marker in patients with gastric cancer // *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. – 2024. – No. 1 (71). – P. 35-39 (in Russ.)]. <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/242/89>
47. Wu D., Zhang P., Ma J., Xu J., Yang L., Xu W., Que H., Chen M., Xu H. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer // *Cancer Med*. – 2019. – Vol. 8(4). – P. 1576-1583. <https://doi.org/10.1002/cam4.2055>



48. Hou W., Kong L., Hou Z., Ji H. CD44 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer // *BMC Med. Genomics*. – 2022. – Vol. 15(1). – P. 225. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01383-w>

49. Zhou X., Liu J., Meng A., Zhang L., Wang M., Fan H., Peng W., Lu J. Gastric juice piR-1245: A promising prognostic biomarker for gastric cancer // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34(4). – Art. No. e23131. <https://doi.org/10.1002/jcla.23131>

50. Ji J., Chen J., Wang A., Zhang W., Ju H., Liu Y., Li L. KK-LC-1 may be an effective prognostic biomarker for gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 267. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07974-7>

51. Nanishi K., Konishi H., Shoda K., Arita T., Kosuga T., Komatsu S., Shiozaki A., Kubota T., Fujiwara H., Okamoto K., Ichikawa D., Otsuji E. Circulating circERBB2 as a potential prognostic biomarker for gastric cancer: An investigative study // *Cancer Sci*. – 2020. – Vol. 111(11). – P. 4177-4186. <https://doi.org/10.1111/cas.14645>

52. Zhao W., Lin J., Cheng S., Li H., Shu Y., Xu C. Comprehensive analysis of COMMD10 as a novel prognostic biomarker for gastric cancer // *Peer J*. – 2023. – Vol. 11. – Art. No. e14645. <https://doi.org/10.7717/peerj.14645>

53. Gu W., Sun H., Zhang M., Mo S., Tan C., Ni S., Yang Z., Wang Y., Sheng W., Wang L. ITGB1 as a prognostic biomarker correlated with immune suppression in gastric cancer // *Cancer Med*. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 1520-1531. <https://doi.org/10.1002/cam4.5042>

## АНДАТПА

# АСҚАЗАН ОБЫРЫНА ТЕРАПЕВТІК ТӘСІЛДЕРДІ ЕРТЕ АНЫҚТАУ МЕН БОЛЖАУҒА АРНАЛҒАН ЖАҢА БИОМАРКЕРЛЕР: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

М.А. Айтмағамбетова<sup>1</sup>, А.Б. Туляева<sup>1</sup>, Н.М. Кереева<sup>1</sup>, С.Ж. Ахметова<sup>1</sup>, А.К. Койшыбаев<sup>1</sup>, Г. Ж. Ессұлтанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Асқазан обыры гетерогенді ауру болып табылады, оның дамуы генетикалық және жүре пайда болған соматикалық мутациялардың әсерімен байланысты.

Асқазан обырына арналған жоғары сезімталдығы мен ерекшелігі бар оңтайлы диагностикалық маркерлерді бөлу пациенттердің өмір сүру көрсеткіштерін арттыруға мүмкіндік береді және дербес медицинаның дамуына ықпал ететін болады. Клиникалық деректерді біріктіру және геномды кешенді талдау негізінде биомаркерлерді сәйкестендіру диагностиканың нақтылығын, аурудың ағымын болжауды, қайталану қаупін және терапияға реакцияны айтарлықтай жақсартуы мүмкін. Бұл жұмыста асқазан обырын ерте диагностикалау және әртүрлі емдеу әдістерінің тиімділігін болжау үшін пайдаланылуы мүмкін перспективалық биологиялық маркерлер қарастырылады.

**Зерттеудің мақсаты** – асқазанның қатерлі ісіктеріне қатысты диагностикалық және болжамдық құндылығы бар жаңа және таяуда әзірленген биомаркерлерді анықтау мақсатында қазіргі заманғы ғылыми әдебиетке талдау жүргізу.

**Әдістері:** Осы шолуда PubMed және Google Scholar дерекқорларын пайдалана отырып, медициналық әдебиетте электрондық іздеу пайдаланылды. Іздестіру «биомаркер», «асқазан обыры», «ерте анықтау», «диагностика», «болжам» деген негізгі сөздер бойынша жүргізілді. Шолуға ағылшын және орыс тіліндегі ашық қолжетімді, асқазан обыры ағымын ерте диагностикалау мен болжауда биомаркерлердің ролін зерттеуге арналған толық мәтінді жарияланымдар енгізілді. Олар соңғы он жылда жарияланды. Адамдарда жүргізілмеген жеке бақылаулар, хат алмасу, хаттар мен зерттеулер туралы есептер шолуға енгізілмеген.

**Нәтижелері:** Жүргізілген зерттеулер барысында асқазан обыры ағымын диагностикалау және болжау үшін қолда бар биомаркерлердің жеткіліксіз дәлдігі бар екені анықталды. Ауруды жіктеудің қазіргі заманғы тәсілі шеңберінде жаңа молекулалық түр ұсынылды: Эпштейн-Барр (EBV) вирусын жұқтырған ісіктер, микрожүйе тұрақсыздығы бар ісіктер (MSI), геномдық тұрақты ісіктер (GS) және хромосомдық тұрақсыз ісіктер (CIN).

**Қорытынды:** Асқазан обырын зерттеу жаңа инвазивті емес биомаркерлерді іздеуге және тексеруге бағытталған. Сезімталдықты арттыру және биомаркерлерді қолдану саласын кеңейту үшін ерте диагностикалау және емдеу тиімділігін болжау мақсатында қосымша зерттеулер қажет.

**Түйінді сөздер:** биомаркер, асқазан обыры, ерте анықтау, диагностика, болжам.

## ABSTRACT

# NEW BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION AND PROGNOSIS OF THERAPEUTIC APPROACHES TO GASTRIC CANCER: A LITERATURE REVIEW

М.А. Aitmagambetova<sup>1</sup>, А.В. Tuleayeva<sup>1</sup>, N.M. Kereeva<sup>1</sup>, S.Zh. Akhmetova<sup>1</sup>, А.К. Koishybaev<sup>1</sup>, G.Zh. Essultanova

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Gastric cancer is a heterogeneous disease whose development is associated with both genetic and acquired somatic mutations. Identifying optimal diagnostic markers for gastric cancer with high sensitivity and specificity will improve patient survival rates and contribute to the advancement of personalized medicine. Identifying biomarkers by integrating clinical data and comprehensive genomic analysis can significantly enhance the accuracy of diagnosis, disease progression prediction, recurrence risk assessment, and treatment response. This work discusses promising biological markers that may be used for early diagnosis of gastric cancer and predicting the effectiveness of various treatment methods.

**The purpose was to** analyze current scientific literature to identify new and recently developed biomarkers for diagnostic and prognostic value concerning malignant stomach tumors.

**Methods:** In this review, we searched electronic medical literature in the PubMed and Google Scholar databases. The search utilized keywords: “biomarker,” “gastric cancer,” “early detection,” “diagnosis,” and “prognosis.” Full-text publications in English and Russian, available in open access and focused on the role of biomarkers in early diagnosis and prognosis of gastric cancer, published in the last ten years, were included. Case reports, correspondence, letters, and studies not conducted on humans were excluded from the review.

**Results:** The analysis revealed an insufficient accuracy of existing biomarkers for gastric cancer diagnosis and prognosis. Within the modern approach to disease classification framework, a new molecular type was proposed: tumors infected with the Epstein-Barr virus, tumors with microsatellite instability, genomically stable tumors, and chromosomally unstable tumors.

**Conclusion:** Current research on gastric cancer focuses on identifying and validating new non-invasive biomarkers. Further studies are necessary to enhance sensitivity and broaden the application of these biomarkers for early diagnosis and predicting treatment efficacy.

**Keywords:** Biomarker, gastric cancer, early detection, diagnosis, prognosis.

---

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Выполнение исследования было поддержано грантом МОН РК ИРН АР23490776 «Прогностическое значение биомаркеров рака желудка с взаимосвязи с классификацией Lauren».

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, научный дизайн – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б.; исполнение и интерпретация заявленного научного исследования, подготовка рукописи – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Кереева Н.М., Койшыбаев А.К., Ахметова С.Ж., Ессултанова Г.Ж.

**Сведения об авторах:**

**Айтмагамбетова М.А. (корреспондирующий автор)** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, тел.: +77026780057, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

**Туляева А.Б.** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016599861, e-mail: dekart\_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

**Кереева Н.М.** – к.м.н., доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: Nrgl230777@gmail.com, тел.: +77014536721, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

**Ахметова С.Ж.** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: saule\_7018@mail.ru, тел.: +7(775)5696072, ORCID ID: 0000-0001-65087790;

**Койшыбаев А.К.** – Ассоциированный профессор, руководитель кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: arip\_koish@mail.com, тел.: +77012557968. ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

**Ессултанова Г.Ж.** – PhD докторант 1 года обучения, ассистент кафедры гистологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77021064418, e-mail: Zhumagaliyevna@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-1968.

**Адрес для корреспонденции:** Айтмагамбетова М.А., НАО "ЗКМУ им. М. Оспанова", ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.