

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

РАК У МОЛОДЫХ: ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Н.М. Волков

CANCER IN YOUNG AGE: DIGESTIVE TRACT TUMORS

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
Медико-социальный институт,
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
Тел.: 8 (812) 573-91-91,
E-mail: volkovnm@gmail.com.
SPIN-код: 1605-0256.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, St. Petersburg Clinical Research Center
of specialized types of medical care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny,
Leningradskaya str., 68a, Lit. A.
Phone: 8 (812) 573-91-91,
E-mail: volkovnm@gmail.com.
SPIN-code: 1605-0256.

Рак принято считать болезнью пожилого возраста. Однако, несмотря на то, что карциномы желудочно-кишечного тракта редки в молодом возрасте, статистика показывает тревожную тенденцию к росту заболеваемости и смертности от этих заболеваний у людей до 40 лет.

В данной лекции рассматриваются некоторые эпидемиологические, клинические, биологические особенности опухолей желудочно-кишечного тракта, а именно колоректального рака и рака желудка, у молодых пациентов.

Ключевые слова: опухоли желудочно-кишечного тракта, молодой возраст, наследственные опухолевые синдромы, заболеваемость, колоректальный рак, рак желудка.

Cancer is typically considered to be the disease of older age. Although digestive tract carcinomas are rare entities in the young age, their incidence and mortality are growing in younger people less than 40 y.o. unlike other ages. In this paper epidemiology, clinical and biological characteristics of gastrointestinal tumors, in particular colorectal and gastric, arising in adolescents and young adults are discussed.

Keywords: digestive tract tumors, young age, hereditary cancer syndromes, incidence, colorectal cancer, gastric cancer.

«Несмотря на снижение смертности от многих злокачественных новообразований в целом, наблюдающееся с прогрессом в онкологической науке, статистика показывает отсутствие такового и даже тревожную тенденцию к росту заболеваемости и смертности для некоторых видов опухолей, например, колоректального рака, среди молодых».

Средний возраст выявления злокачественных новообразований (ЗНО) в России по данным на 2013 г. составляет 64 года [1]. Неудивительно, что рак принято считать заболеванием пожилого возраста, за исключением некоторых нозологий, таких как ретинобластома, опухоль Вильмса, лимфома Ходжкина, саркомы костей, рабдомиосаркома, герминогенные опухоли и некоторые другие. Пик заболеваемости для них приходится на детский и юношеский возраст [2]. В то же время известно, что в США злокачественные опухоли являются ведущей причиной смерти в возрастной группе до 40 лет (если не принимать во внимание травмы, убийства и суицид), и оттесняют на второй план все другие заболевания [3].

Несмотря на то, что в связи с прогрессом в онкологической науке наблюдается снижение смертности от многих злокачественных новообразований, статистика показывает тревожную тенденцию к росту заболеваемости и смертности для некоторых видов рака (например, колоректального), среди молодых [4, 5]. Это, а также сама биология молодого организма, необходимость сохранения репродуктивного потенциала, риск отдаленных последствий лечения, социальные и психологические особенности молодежи, явилось основанием для создания отдельного направления в онкологической науке и даже специализированного раздела в клинических рекомендациях по лечению и поддерживающей терапии больных онкопатологией в подростковом и молодом возрасте (от 15 до 39 лет) [2, 6].

Отсутствие прогресса в борьбе с ЗНО у молодых пациентов связывают с различными факторами. Одним из важнейших считается ограниченное участие этой возрастной группы в проспективных клинических исследованиях, и, как следствие, недостаток достоверных научных данных о биологии опухолей у молодых, об оптимальных лечебных подходах к ним. Так, лишь 1–2% больных в возрасте 20–39 лет принимают участие в клинических исследованиях, тогда как среди детей, у которых диагностировано ЗНО, и среди взрослых старше 40 лет этот показатель существенно выше [7, 8]. Помимо этого, на молодых пациентах негативно сказываются позднее установление диагноза, неудовлетворительное соблюдение режима лечения и недостаточная осведомленность врачей о специфических особенностях ведения больных молодого возраста [9].

Большинство опухолей эпителиального происхождения, к которым относятся и опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в подавляющем большинстве развиваются после 50-ти лет, и выявление у молодого пациента, например, рака толстой кишки или желудка часто вызывает у онкологов, в первую очередь сомнение, а после удивление. Однако по статистическим данным, опухоли ЖКТ отнюдь не являются чем-то исключительным в молодом возрас-

те (таб. 1). Хотя опухоли ЖКТ возникают у молодых людей 15–39 лет приблизительно лишь в 2% случаев, в структуре онкологической заболеваемости для этой возрастной группы в целом они составляют около 10% [10].

Как видно из таблицы 1, в структуре онкологической заболеваемости у молодых среди опухолей ЖКТ наибольшее значение имеют рак ободочной и прямой кишки (суммарно 4,97% всех ЗНО) и рак желудка (2,99% всех ЗНО).

Колоректальный рак у молодых на сегодняшний день становится все более серьезной проблемой. По данным регистра ЗНО в США, за период с 2000 по 2013 гг. заболеваемость раком этой локализации в возрастной группе до 50 лет выросла на 22%, а смертность – на 13%, в первую очередь за счет опухолей дистальной локализации. В то же время среди населения в возрасте старше 50 лет эти показатели продолжают неуклонно снижаться (рис.1) [5]. Такой диссонанс в динамике заболеваемости и смертности объясняется имплементацией национальной программы скрининга, охватывающей население в возрасте от 50 лет, но не затрагивающей тех, кто моложе. Рост заболеваемости среди молодых связывают с увеличивающимся распространением малоподвижного образа жизни, избыточного веса, употреблением красного мяса [11–13].

Принято считать, что колоректальный рак, как и другие опухоли, у молодых является более агрессивным. Действительно, по данным некоторых работ видно, что выживаемость у больных колоректальным раком в молодом возрасте ниже, чем у более старших пациентов [14]. Но оказалось, что в первую очередь это связано с большей распространенностью опухоли на момент выявления у молодых пациентов [15]. При сопоставлении данных в зависимости от стадии заболевания выживаемость в возрастных группах оказалась одинаковой, а при некоторых стадиях наблюдалось даже преимущество у молодых больных, что связано с тем, что шансы получить стандартное лечение в полном объеме у них выше [14, 15].

Существуют ли клинические и биологические отличия колоректального рака у молодых пациентов по сравнению с больными более старшего возраста?

Как уже было сказано выше, частота распространенного процесса (III и IV стадии) на момент выявления выше у молодых больных [15, 16]. Вероятно, это обусловлено отсутствием у них скрининга и обнаружением опухоли уже на основании симптоматических проявлений. Имеются сведения, что на момент выявления опухоли у 86% молодых больных колоректальным раком присутствовали такие симптомы, как кровотечение, потеря веса и слабость [17]. Кроме того, отсутствие «онконастороженности» в отношении молодых пациентов, приводит к тому, что опухоль у них может диагностироваться на 3–6 месяцев позже, и причины этого зависят как от самих пациентов,

Таблица 1.

Заболееваемость возрастных групп от 15 до 39 лет населения России ЗНО органов ЖКТ в 2015 г. («грубые» и стандартизованные, согласно мировому стандарту, показатели на 100 тыс. населения). Приведено по источнику: «Злокачественные новообразования в России в 2015 году» [10]

Локализация	Код МКБ 10	Показатель	Всего	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	15-39	% опухолей, выявленных в возрасте 15-39 лет
Все ЗНО	C00-97	абс. число	589381	1116	1830	4713	7943	12187	27789	4,71%
		«грубый»	402,57	16,46	20,63	37,66	65,34	110,88		
		уд. вес, %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
ЗНО ЖКТ	C15-25	абс. число	144476	35	125	387	799	1454	2800	1,94%
		уд. вес, %	24,51%	3,14%	6,83%	8,21%	10,06%	11,93%	10,08%	
Пищевод	C15	абс. число	8000	0	2	11	23	51	87	1,09%
		«грубый»	5,46	0	0,02	0,09	0,19	0,46		
		уд. вес, %	1,36%	0,00%	0,11%	0,23%	0,29%	0,42%	0,31%	
Желудок	C16	абс. число	37851	6	33	107	247	437	830	2,19%
		«грубый»	25,85	0,09	0,37	0,85	2,03	3,98		
		уд. вес, %	6,42%	0,54%	1,80%	2,27%	3,11%	3,59%	2,99%	
Тонкий кишечник	C17	абс. число	1293	1	3	9	15	24	52	4,02%
		«грубый»	0,88	0,01	0,03	0,07	0,12	0,22		
		уд. вес, %	0,22%	0,09%	0,16%	0,19%	0,19%	0,20%	0,19%	
Ободочная кишка	C18	абс. число	39085	14	46	117	233	404	814	2,08%
		«грубый»	26,7	0,21	0,52	0,93	1,92	3,68		
		уд. вес, %	6,63%	1,25%	2,51%	2,48%	2,93%	3,32%	2,93%	
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	абс. число	28979	4	14	74	166	308	566	1,95%
		«грубый»	19,79	0,06	0,16	0,59	1,37	2,8		
		уд. вес, %	4,92%	0,36%	0,77%	1,57%	2,09%	2,53%	2,04%	
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	абс. число	8083	6	13	23	39	74	155	1,92%
		«грубый»	5,52	0,09	0,15	0,18	0,32	0,67		
		уд. вес, %	1,37%	0,54%	0,71%	0,49%	0,49%	0,61%	0,56%	
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	C23,24	абс. число	3470	2	7	6	9	19	43	1,24%
		«грубый»	2,37	0,03	0,08	0,05	0,07	0,17		
		уд. вес, %	0,59%	0,18%	0,38%	0,13%	0,11%	0,16%	0,15%	
Поджелудочная железа	C25	абс. число	17715	2	7	40	67	137	253	1,43%
		«грубый»	12,1	0,03	0,08	0,32	0,55	1,25		
		уд. вес, %	3,01%	0,18%	0,38%	0,85%	0,84%	1,12%	0,91%	

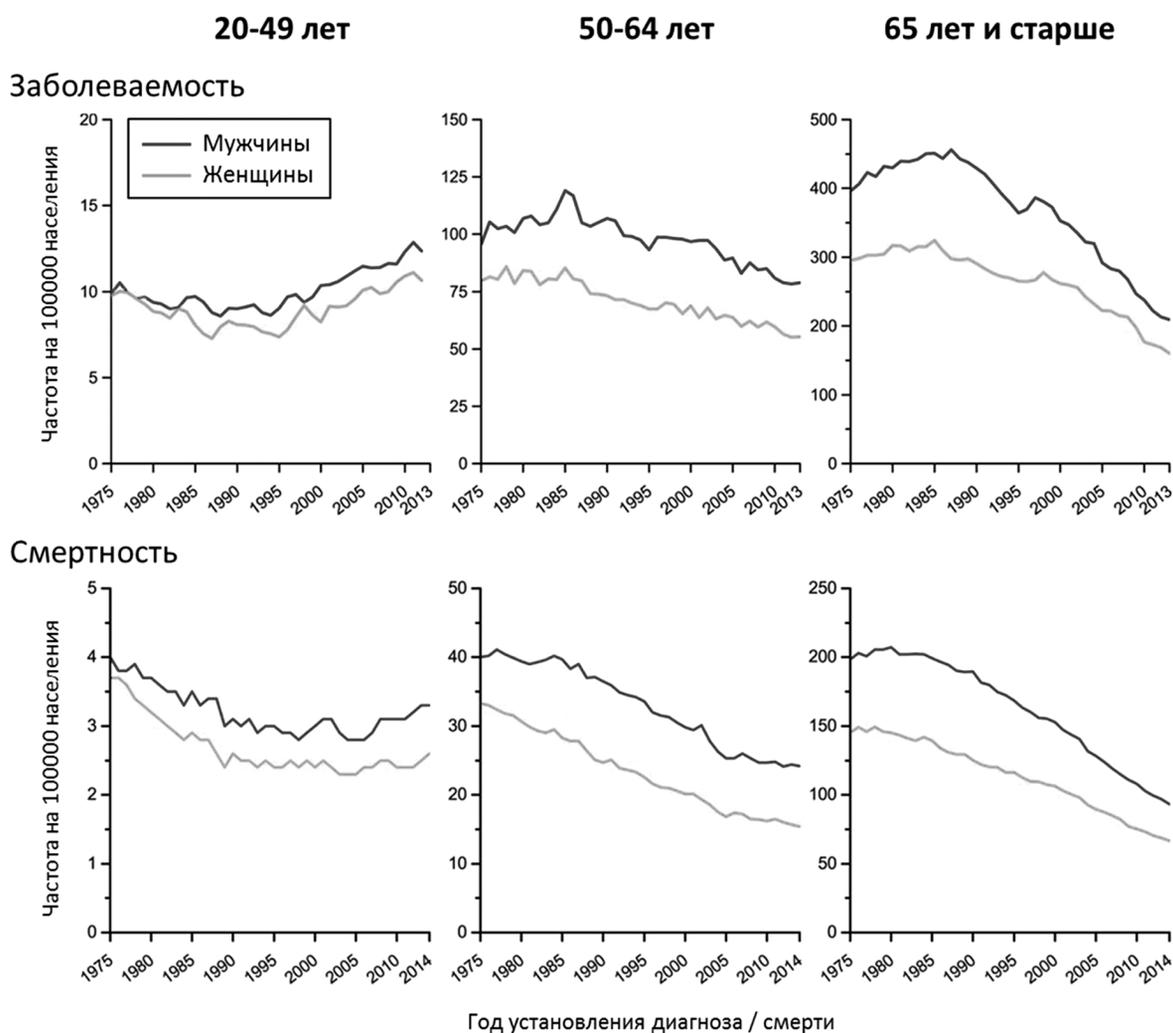


Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от колоректального рака в США в различных возрастных группах (приведено по источнику: Colorectal cancer statistics, 2017 [5])

так и от врачей [16]. Например, типичной врачебной ошибкой является то, что кровотечение из прямой кишки у молодого больного может достаточно долго рассматриваться как проявление геморроя, которое не предполагает дополнительного эндоскопического обследования.

Что касается других клинично-морфологических особенностей, то в ряде работ показано, что колоректальные опухоли у молодых достоверно чаще имеют дистальную локализацию (прямая кишка, ректо-сигмоидный переход) и неблагоприятные морфологические черты (муцинозные, перстневидноклеточные опухоли, низкая степень дифференцировки, периневральная и венозная инвазия) [15, 18].

С точки зрения оценки риска развития заболевания, для определения прогноза и подходов к лечению не менее важны молекулярные особенности колоректальных опухолей, возникающих в раннем возрасте.

Возникновение значительной части опухолей толстой кишки у молодых вполне ожидаемо об-

условлено наследственными опухолевыми синдромами, такими как: в первую очередь, синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак, обусловленный мутациями в генах системы репарации неспаренных оснований), далее семейный аденоматозный полипоз (обусловленный мутацией в гене APC), а также более редкими синдромами – МУТІН-ассоциированным полипозом, гамартонными синдромами (синдром Пейтца-Егерса, Коудена, ювенильный полипоз). Медиана возраста развития опухолей при этих синдромах существенно меньше, а риск заболевания выше, чем в общей популяции [19]. По данным литературы, около 10% опухолей у молодых больных имеют наследственный характер [15, 20], а в отдельных работах их частота достигает до 35%, хотя такой высокий процент, возможно, связан с ретроспективным характером анализа и селекцией пациентов с семейной историей опухолей [21]. Немаловажно, что в части случаев (по некоторым данным, до 1/5) наследственный характер опухоли

может обнаруживаться и у пациентов, не имеющих стандартных критериев наследственного рака [21].

Предотвратить развитие хотя бы части опухолей в молодом возрасте можно было бы с помощью скрининга. Поэтому крайне важным является выявление наследственной предрасположенности к колоректальному раку, т.к. именно у этих пациентов следует начинать скрининговые процедуры намного раньше, нежели у индивидуумов со средним риском развития рака. На сегодняшний день это является основным подходом в стратификации риска у молодых больных, поскольку других клинических факторов, позволяющих определить группы риска развития колоректального рака до 50 лет и обосновать скрининговые процедуры в этом возрасте, пока не существует [20]. Разумным алгоритмом выявления группы риска представляется поиск наследственных синдромов у заболевших с последующим обследованием членов семей на предмет носительства мутаций, но этот подход возможен только в условиях существования национальной программы скрининга.

Несмотря на высокую частоту наследственно обусловленных опухолей толстой кишки в молодом возрасте, большинство новообразований ободочной и прямой кишки все же носит спорадический характер. Но и такие опухоли у молодых больных обладают определенными молекулярными особенностями, которые отличны от опухолей, развивающихся у пациентов среднего и пожилого возраста. Так, по данным нескольких работ среди колоректальных опухолей у молодых с высокой частотой наблюдается микросателлитная нестабильность (МСН) – молекулярная характеристика, отражающая нарушение механизма репарации неспаренных оснований. В различных работах показана частота МСН 60%, 58% и 47% в возрастных группах младше 31 года, 35 и 40 лет соответственно, тогда как в возрасте старше 46 лет этот показатель составляет менее 15% [22–24]. Следует также отметить, что МСН является характерной чертой наследственных опухолей, связанных с синдромом Линча.

МСН является благоприятным прогностическим фактором. Несмотря на высококачественную гистологическую картину, опухоли с МСН развиваются индолентно, реже метастазируют. Это хорошо иллюстрирует снижение частоты МСН в зависимости от стадии процесса: II ст. – 22%, III ст. – 12%, IV ст. – 2% [25].

На сегодняшний день анализ данных клинических исследований показал отсутствие эффекта фторпиримидинов в адъювантной терапии опухолей толстой кишки с МСН [26]. Более того, показано негативное влияние 5-фторурацила на выживаемость без прогрессирования у больных со II стадией [27]. Таким образом, учитывая благоприятный прогноз опухолей

с МСН и их резистентность к фторпиримидинам, проведение адъювантной химиотерапии последними при II стадии не рекомендуется.

С появлением новых иммунотерапевтических подходов в лечении ЗНО открываются большие возможности терапии опухолей толстой кишки с МСН. Ведь эти генетически нестабильные опухоли характеризуются высокой мутационной нагрузкой и высокой иммуногенностью вследствие большого числа опухоль-специфичных неоантигенов. Так, показана высокая эффективность пембролизумаба, ингибитора иммунных контрольных точек, блокирующего рецептор PD-1, при различных опухолях с МСН [28].

В карциномах толстой кишки у молодых пациентов реже выявляются мутации в генах KRas и BRAF, что позволяет шире применять антитела, блокирующие рецептор эпидермального фактора роста (цетуксимаб и панитумумаб), эффективность которых в терапии метастатического рака толстой кишки достоверно доказана [18].

В целом для лечения как раннего, так и распространенного рака толстой кишки у молодых больных на сегодняшний день применяются стандартные подходы, используемые для пациентов всех возрастных групп. Относительно адъювантной и паллиативной химиотерапии, анализы крупных рандомизированных исследований показали, что эффективность лечения в возрастных группах не отличается. Кроме того, одинаково выглядят и преимущества полихимиотерапии по сравнению с монотерапией [29, 30]. Отмечена большая частота рвоты, однако меньшая частота стоматита, нейтропении и диареи на фоне химиотерапии у молодых пациентов.

При раке желудка у молодых пациентов, как и при раке ободочной и прямой кишки, на сегодняшний день также применяются общие рекомендации по лечебной тактике.

Так же, как и для колоректального рака, отмечается тенденция к росту заболеваемости раком желудка в молодом возрасте. По статистическим данным, в США за период с 1977 по 2006 гг. заболеваемость раком этой локализации выросла на 40% в возрастной группе от 25 до 39 лет, тогда как в возрасте старше 40 лет наблюдалось снижение заболеваемости [31].

Опухоли у молодых чаще локализируются в теле желудка, имеют перстневидноклеточную морфологию, низкую дифференцировку и чаще выявляются на стадии метастатического процесса. Вероятно, причины этого те же, что и для колоректального рака [32, 33]. Однако прогноз при коррекции по стадиям у молодых пациентов не отличается от такового у пожилых [32–34].

Около 3% всех опухолей желудка связаны с наследственными опухолевыми синдромами (такими как наследственный диффузный рак желудка, синдром Линча и некоторыми другими) [35].

Важным фактом является крайне малая частота амплификации и гиперэкспрессии HER2 (2%) в опухолях желудка у пациентов младше 40 лет [36, 37].

К прочим молекулярным особенностям рака желудка у молодых относятся превалирование низкой экспрессии СОХ-2, высокой TFF1, молекул, участвующих в процессах воспаления, а также некоторые другие отличия, доказывающие биологическую уникальность этих опухолей [38]. Однако практическая значимость этих фактов

для клинической практики на сегодняшний день не изучена.

Таким образом, вопреки очевидным клиническим и биологическим отличиям опухолей ЖКТ у молодых больных от аналогичных заболеваний у пациентов пожилого возраста, на сегодняшний день алгоритмы лечения для всех возрастных групп совершенно одинаковы. Вопрос о том, насколько целесообразной является разработка специфических лечебных подходов для больных 15–39 лет, остается открытым.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский; под общ. ред. чл.-кор. РАН А.Д. Каприна, проф. В.В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. – 510 с.: табл.
2. Bleyer A. Biology, Clinical Trials Subgroups of the U. S. N. C. I. P. R. G. i. A., Young Adult O. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults / A. Bleyer, R. Barr, B. Hayes-Lattin, D. Thomas et al. // *Nat Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8, № 4. – P. 288–298.
3. Siegel R.L. Cancer Statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin*. – 2017. – Vol. 67. – № 1. – P. 7–30.
4. Bleyer A. Relative lack of conditional survival improvement in young adults with cancer / A. Bleyer, M. Choi, C.D. Fuller, C.R. Thomas, Jr., S.J. Wang // *Semin Oncol*. – 2009. – Vol. 36. – № 5. – P. 460–467.
5. Siegel R.L. Colorectal cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, S.A. Fedwa et al. // *CA Cancer J Clin*. – 2017. – Vol. 67. – № 3. – P. 177–193.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology: [Электронный ресурс]. – Режим доступа https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf. – Загл. с экрана. (Дата последнего обращения 6.06.2017).
7. Bleyer A. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials / A. Bleyer, T. Budd, M. Nontello // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – № 7 Suppl. – P. 1645–1655.
8. Ferrari A. The challenges of clinical trials for adolescents and young adults with cancer / A. Ferrari, M. Montello, T. Budd, A. Bleyer // *Pediatr Blood Cancer*. – 2008. – Vol. 50. – № 5 Suppl. – P. 1101–1104.
9. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges // *CA Cancer J Clin*. – 2007. – Vol. 57. – № 4. – P. 242–255.
10. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. – 250 с.: ил.
11. Larsson S.C. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Int J Cancer*. – 2006. – Vol. 119. – № 11. – P. 2657–2664.
12. Wolin K.Y. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis / K.Y. Wolin, Y. Yan, G.A. Colditz, I.M. Lee // *Br J Cancer*. – 2009. – Vol. 100. – № 4. – P. 611–616.
13. Larsson S.C. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies / S.C. Larsson, A. Wolk // *Am J Clin Nutr*. – 2007. – Vol. 86. – № 3. – P. 556–565.
14. O'Connell J.B. Do young colon cancer patients have worse outcomes? / J.B. O'Connell, M.A. Maggard, J.H. Liu et al. // *World J Surg*. – 2004. – Vol. 28. – № 6. – P. 558–562.
15. Goldvaser H. Colorectal cancer in young patients: is it a distinct clinical entity? / H. Goldvaser, O. Purim, Y. Kundel et al. // *Int J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 21. – № 4. – P. 684–695.
16. O'Connell J.B. Colorectal cancer in the young / J.B. O'Connell, M.A. Maggard, E.H. Livingston, C.K. Yo // *Am J Surg*. – 2004. – Vol. 187. – № 3. – P. 343–348.
17. Siegel R.L. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States / R.L. Siegel, A. Jemal, E.M. Ward // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2009. – Vol. 18. – № 6. – P. 1695–1698.
18. Chang D.T. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features / D.T. Chang, R.K. Pai, L.A. Rybicki et al. // *Mod Pathol*. – 2012. – Vol. 25. – № 8. – P. 1128–1239.
19. Цуканов А.С. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, И.Ю. Сачков, В.Н. Кашников, Ю.А. Шелыгин // *Практическая онкология*. – 2014. – Т. 15. – № 3. – С. 126–133.
20. Inra J.A. Colorectal cancer in young adults / J.A. Inra, S. Syngal // *Dig Dis Sci*. – 2015. – Vol. 60. – № 3. – P. 722–733.
21. Mork M.E. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer / M.E. Mork, Y.N. You, J. Ying et al. // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33. – № 31. – P. 3544–3549.

22. *Chan T.L.* Frequent microsatellite instability and mismatch repair gene mutations in young Chinese patients with colorectal cancer / T.L. Chan, S.T. Yuen, L.P. Chung et al. // *J Natl Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – № 14. – P. 1221–1226.
23. *Liu B.* Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer / B. Liu, S.M. Farrington, G.M. Petersen et al. // *Nat Med.* – 1995. – Vol. 1. – № 4. – P. 348–352.
24. *Lukish J.R.* Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer / J.R. Lukish, K. Muro, J. DeNobile, R. Katz et al. // *Ann Surg.* – 1998. – Vol. 227. – № 1. – P. 51–56.
25. *Koopman M.* Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer / M. Koopman, G.A. Kortman, L. Mekenkamp et al. // *Br J Cancer.* – 2009. – Vol. 100. – № 2. – P. 266–273.
26. *Des Guetz G.* Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis / G. Des Guetz, O. Schischmanoff, P. Nicolas et al. // *Eur J Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – № 10. – P. 1890–1896.
27. *Sargent D.J.* Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer / D.J. Sargent, S. Marsoni, G. Monges et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 20. – P. 3219–3226.
28. *Le D.T.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency / D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang et al. // *N Engl J Med.* Blockade in Tumors with Mismatch-Repair. – 2015. – Vol. 372. – № 26. – P. 2509–2520.
29. *Blanke C.D.* Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials / C.D. Blanke, B.M. Bot, D.M. Thomas et al. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 20. – P. 2781–2786.
30. *Hubbard J.* Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer: findings from the Adjuvant Colon Cancer Endpoints data set / J. Hubbard, D.M. Thomas, G. Yothers et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – № 19. – P. 2334–2339.
31. *Anderson W.F.* Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults / W.F. Anderson, M.C. Camargo, J.F. Fraumeni et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – № 17. – P. 1723–1728.
32. *Kong X.* Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis / X. Kong, J.L. Wang, H.M. Chen, J.Y. Fang // *J Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 106. – № 3. – P. 346–352.
33. *Theuer C.P.* Unique features of gastric carcinoma in the young: a population-based analysis / C.P. Theuer, T. Kurosaki, T.H. Taylor, H. Anton-Culver // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – № 1. – P. 25–33.
34. *Kokkola A.* Gastric carcinoma in young adults / A. Kokkola, P. Sipponen // *Hepato-gastroenterology.* – 2001. – Vol. 48. – № 42. – P. 1552–1555.
35. *Skierucha M.* Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype / M. Skierucha, A.N. Milne, G.J. Offenhuis et al. // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – № 8. – P. 2460–2474.
36. *Kim K.C.* Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays / K. Kim, Y.M. Koh, H.M. Chang et al. // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – № 10. – P. 2833–2840.
37. *Moelans C.B.* Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer / C.B. Moelans, A.N. Milne, F.H. Morsink et al. // *Cell Oncol (Dordr).* – 2011. – Vol. 34. – № 2. – P. 89–95.
38. *Milne A.N.* Early-onset gastric cancers have a different molecular expression profile than conventional gastric cancers / A.N. Milne, R. Carvalho, F.M. Morsink et al. // *Mod Pathol.* – 2006. – Vol. 19. – № 4. – P. 564–572.

References

1. *Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V.* Malignant neoplasms in Russia: a review of statistical information for 1993–2013. / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky ed. Moscow, Herzen State Pedagogical University of Russia. 2015; 511. (in Russ).
2. *Bleyer A., Barr R., Hayes-Lattin B., Thomas D., Ellis C., Anderson B., et al.* The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature reviews Cancer.* 2008; 8(4): 288–98. doi: 10.1038/nrc2349.
3. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017; 67(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
4. *Bleyer A., Choi M., Fuller C.D., Thomas C.R.Jr., Wang S.J.* Relative lack of conditional survival improvement in young adults with cancer. *Seminars in oncology.* 2009; 36(5): 460–7. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.07.004.
5. *Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., et al.* Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017; 67(3): 177–93. doi: 10.3322/caac.21395.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology 2017 [updated 13 Jan 2017]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf.
7. *Bleyer A., Budd T., Montello M.* Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer.* 2006; 107(7 Suppl): 1645–55. doi: 10.1002/cncr.22102.
8. *Ferrari A., Montello M., Budd T., Bleyer A.* The challenges of clinical trials for adolescents and young adults with cancer. *Pediatric blood & cancer.* 2008; 50(5 Suppl): 1101–4. doi: 10.1002/pbc.21459.

9. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007; 57(4): 242-55.
10. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova ed. Moscow, Herzen State Pedagogical University of Russia. 2017; 250. (in Russ).
11. Larsson S.C., Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *International journal of cancer*. 2006; 119(11): 2657-64. doi: 10.1002/ijc.22170.
12. Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A., Lee I.M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2009; 100(4): 611-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604917.
13. Larsson S.C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 86(3): 556-65.
14. O'Connell J.B., Maggard M.A., Liu J.H., Etzioni D.A., Livingston E.H., Ko C.Y. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World journal of surgery*. 2004; 28(6): 558-62.
15. Goldvaser H., Purim O., Kundel Y., Shepselovich D., Shochat T., Shemesh-Bar L., et al. Colorectal cancer in young patients: is it a distinct clinical entity? *International journal of clinical oncology*. 2016; 21(4): 684-95. doi: 10.1007/s10147-015-0935-z.
16. O'Connell J.B., Maggard M.A., Livingston E.H., Yo C.K. Colorectal cancer in the young. *American journal of surgery*. 2004; 187(3): 343-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.020.
17. Siegel R.L., Jemal A., Ward E.M. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009; 18(6): 1695-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0186.
18. Chang D.T., Pai R.K., Rybicki L.A., Dimaio M.A., Limaye M., Jayachandran P., et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012; 25(8): 1128-39. doi: 10.1038/modpathol.2012.61.
19. Tsukanov A.S., Shubin V.P., Pospebova N.I., Sachkov I.Y., Kalashnikov V.N., Sbelygin Y.A. Hereditary cancers of the gastrointestinal tract. *Practical Oncology*. 2014; 15(3): 126-33. (in Russ).
20. Inra J.A., Syngal S. Colorectal cancer in young adults. *Digestive diseases and sciences*. 2015; 60(3): 722-33. doi: 10.1007/s10620-014-3464-0.
21. Mork M.E., You Y.N., Ying J., Bannon S.A., Lynch P.M., Rodriguez-Bigas M.A., et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33(31): 3544-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.4503.
22. Chan T.L., Yuen S.T., Chung L.P., Ho J.W., Kwan K.Y., Chan A.S., et al. Frequent microsatellite instability and mismatch repair gene mutations in young Chinese patients with colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(14): 1221-6.
23. Liu B., Farrington S.M., Petersen G.M., Hamilton S.R., Parsons R., Papadopoulos N., et al. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nature medicine*. 1995; 1(4): 348-52.
24. Lukish J.R., Muro K., DeNobile J., Katz R., Williams J., Cruess D.F., et al. Prognostic significance of DNA replication errors in young patients with colorectal cancer. *Annals of surgery*. 1998; 227(1): 51-6.
25. Koopman M., Kortman G.A., Mekenkamp L., Ligtenberg M.J., Hoogerbrugge N., Antonini N.F., et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2009; 100(2): 266-73. doi: 10.1038/sj.bjc.6604867.
26. Des Guetz G., Schischmanoff O., Nicolas P., Perret G.Y., Morere J.F., Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *European journal of cancer*. 2009; 45(10): 1890-6. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.018.
27. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G., Thibodeau S.N., Labianca R., Hamilton S.R., et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(20): 3219-26. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1825.
28. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(26): 2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
29. Blanke C.D., Bot B.M., Thomas D.M., Bleyer A., Kohne C.H., Seymour M.T., et al. Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(20): 2781-6. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5281.
30. Hubbard J., Thomas D.M., Yothers G., Green E., Blanke C., O'Connell M.J., et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer: findings from the Adjuvant Colon Cancer Endpoints data set. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(19): 2334-9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1975.
31. Anderson W.F., Camargo M.C., Fraumeni J.F., Jr., Correa P., Rosenberg P.S., Rabkin C.S. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *Jama*. 2010; 303(17): 1723-8. doi: 10.1001/jama.2010.496.

32. Kong X, Wang J.L., Chen H.M., Fang J.Y. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and elderly patients with gastric carcinoma: a meta analysis. *Journal of surgical oncology*. 2012; 106(3): 346-52. doi: 10.1002/jso.23004.

33. Theuer C.P., Kurosaki T., Taylor T.H., Anton-Culver H. Unique features of gastric carcinoma in the young: a population-based analysis. *Cancer*. 1998; 83(1): 25-33.

34. Kokkola A., Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepato-gastroenterology*. 2001; 48(42): 1552-5.

35. Skierucha M., Milne A.N., Offerhaus G.J., Polkowski W.P., Maciejewski R., Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *World journal of gastroenterology*. 2016; 22(8): 2460-74. doi: 10.3748/wjg.v22.i8.2460.

36. Kim K.C., Koh Y.W., Chang H.M., Kim T.H., Yook J.H., Kim B.S., et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(10): 2833-40. doi: 10.1245/s10434-011-1695-2.

37. Moelans C.B., Milne A.N., Morsink F.H., Offerhaus G.J., van Diest P.J. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cellular oncology*. 2011; 34(2): 89-95. doi: 10.1007/s13402-011-0021-0.

38. Milne A.N., Carvalho R., Morsink F.M., Musler A.R., de Leng W.W., Ristimaki A., et al. Early-onset gastric cancers have a different molecular expression profile than conventional gastric cancers. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2006; 19(4): 564-72. doi: 10.1038/modpathol.3800563.