

*С.И. Панин<sup>1</sup>, М.П. Постолов<sup>2</sup>, А.Г. Бебуришвили<sup>1</sup>, Н.В. Коваленко<sup>1,2</sup>, В.С. Замараев<sup>1</sup>,  
В.А. Суворов<sup>2</sup>, С.Е. Толстопятов<sup>2</sup>, А.И. Иванов<sup>1</sup>*

## **Молекулярные генетические маркеры в оценке результатов различных вариантов лимфодиссекции при раке желудка. Поисковое исследование**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»,  
г. Волгоград

В работе проанализирован способ пациент-ориентированной методологии оценки результатов различных вариантов лимфодиссекции при раке желудка на основании исследования молекулярных генетических маркеров в нерекombинирующей части Y хромосомы и в митохондриальной ДНК (гаплогрупп).

Установлена значительная гетерогенность среди пациентов мировых рандомизированных исследований, перенесших резекционные операции на желудке с различными вариантами лимфодиссекции. В Y хромосоме у пациентов азиатских исследований преобладающей (59%–95% наблюдений) была гаплогруппа с обозначением O. Второй по частоте встречаемости (14%–72% наблюдений, пациенты европейских исследований) была гаплогруппа R1b. Общее количество пациентов с митохондриальной макрогаплогруппой N (в основном гаплогруппы H и U) было почти в два раза больше, чем больных с макрогаплогруппой M (D гаплогруппа).

По результатам собственного поискового исследования у всех пациентов, прооперированных по поводу рака желудка, в Y хромосоме была верифицирована гаплогруппа R1a. В митохондриальной ДНК преобладали кластеры макрогаплогруппы N (U,H,T).

Таким образом, одним из подходов обеспечивающим гомогенность групп сравнения при оценке различных вариантов лимфодиссекции при раке желудка является оценка их сопоставимости на основании гапloidных молекулярных генетических маркеров.

**Ключевые слова:** рак желудка, лимфодиссекция, гаплогруппы, пациент-ориентированная методология

### **Актуальность**

Рак желудка входит в группу самых распространенных новообразований брюшной полости [1, 2]. При изучении мирового опыта возникает проблема правомочности экстраполяции мировой доказательной базы по лечению рака же-

лудка в практическое здравоохранение отдельных стран. Одной из составляющих этой проблемы являются особенности течения конкретных заболеваний в зависимости от генетической популяционной неоднородности в различных странах и регионах [3].

### **Цель работы**

Провести систематический обзор и оценить уровень гетерогенности пациентов в мировых доказательных исследованиях по лимфодиссекции при раке желудка на основании молекулярных генетических маркеров в нерекombинирующей части Y хромосомы и в митохондриальной ДНК (гаплогрупп).

### **Материалы и методы**

Для оценки уровня достоверности доказательств были использованы единые диагностические шкалы (Омельяновский В.В., 2019), созданные на основе Оксфордской градации доказательности (2016) [4]. Поиск доказательной базы (на английском и русском языках) был проведен в электронной библиотеке, библиотеке Кохрана и базе данных Pub Med, двумя авторами, независимо друг от друга. Также были проанализированы дополнительные источники информации. Ключевые слова для поиска были: рак желудка, рандомизированное клиническое исследование (РКИ), систематический обзор, gastric cancer, adenocarcinoma of the stomach, systematic review, randomized controlled trial.

При изучении популяционной неоднородности в странах, где хирурги онкологи проводили эти исследования, на основе анализа первичных работ в области геномной географии была оценена распространенность различных гаплогрупп Y-хромосомы (ядерное ДНК), наследуемых по мужской линии, и гаплогрупп митохондриальной ДНК (мтДНК), практически всегда наследуемых по женской линии.

Собственные исследования включали определение молекулярных генетических маркеров в нерекombинирующей части Y хромосомы (ПЦР реалтайм иерархическим методом) и в митохондриальной ДНК (метод прямого секвенирования по Сенгеру) у больных раком желудка.

### **Полученные результаты.**

#### **Хирургические аспекты**

При оценке доказательной базы было установлено, что проведенные в мировой практике 18 РКИ, оценивающих результаты лимфодис-

Таблица 1

Рандомизированное исследование (авторы, год и страна проведения)	Число участников исследования (n, %), включенных в финальный анализ РКИ		
	Мужчины	Женщины	Всего
Сравнительная оценка D1 и D2 вариантов лимфодиссекции			
Robertson et al. 1995 (Гонконг, Китай)	n=42 (2%)	n=12 (1%)	n=54 (3%)
Cuschieri et al. 1999 (Великобритания)	n=270 (11%)	n=130 (5%)	n=400 (16 %)
Wu et al. 2006 (Тайвань, Китай)	n=170 (7%)	n=51 (2%)	n=221 (9 %)
Songun et al. 2010 (Нидерланды)	n=401 (15 %)	n=310 (12 %)	n=711 (27 %)
Degiuli et al. 2011 (Италия)	n=131 (5%)	n=136 (6%)	n=267 (11 %)
Сравнительная оценка D2 — D3/D4 вариантов лимфодиссекции			
Maeta et al. 1999 (Япония)	n=41 (2%)	n=29 (1%)	n=70 (3%)
Sasako et al. 2008 (Япония)	n=359 (14%)	n=164 (7% %)	n=523 (21%)
Yonemura et al. 2008* (Япония, Южная Корея, Тайвань)	n=181 (7%)	n=88 (3%)	n=269 (10%)
Итого	n=1595 (63%)	n=920 (37% )	n=2515 (100%)

\* — нет отдельных данных по количеству пациентов из Японии, Южной Кореи и Тайваня, при расчетах исходили из пропорционального распределения пациентов в указанных странах.

Таблица 2

Страна проведения РКИ, количество мужчин (n, %)		Распространенность Y гаплогрупп в странах проведения РКИ (%)		
		1	2	3
Китай, Гонконг, Тайвань*	n=272 (17 %)	O 60%–95%	C 5,8% — 26,6%	D 1,6 % — 8,8%
Великобритания	n=270 (17 %)	R1b 67%–72%	I1 11% — 18 %	R1a 4,5%-8,5%
Нидерланды	n=401 (25 %)	R1b 53 %	I1 26,7%	J2 — 6%, R1a — 6 %
Италия	n=131 (8 %)	R1b 14%–31%	J2 22%–37%	I 8%–13 %
(Япония)	n=461 (29 %)	O — 59 %	D — 30 %	C 8,3%
Корея*	n=60 (4 %)	O 78 %	C 13%	N 4,5%
Всего	n=1595 из 2515 (63% из 100%)	–	–	–

Таблица 3

Страна проведения РКИ, количество участников исследования (n, %)		Распространенность митохондриальных гаплогрупп (макрогаплогрупп) в странах проведения РКИ (%)		
		1	2	3
Китай, Гонконг, Тайвань*	n=365 (15%)	D 20%-25% (M)	M7-M9 17%-25% (M)	F 10% -20%(N)
Великобритания	n=400 (16%)	H 44%-60% (R-N)	J 11%-15% (R-N)	K 7%-12% (R-N)
Нидерланды	n=711 (27%)	H — 45% (R-N)	U — 26 % (R-N)	T — 14 % (R-N)
Италия	n=267 (11%)	H 33%-55% (R-N)	U — 20% (R-N)	T 7%-13% (R-N)
Япония	n= 682 (27 %)	D-38% (M)	M7-M9 21% (M)	B-13% (R-N)
Корея	n= 90 (4 %)	D-32,4% (M)	G-10,3% (M)	A-8,1% (N)
Всего	n=2515 (100%)	–	–	–

секции при раке желудка, уже стали предметом систематического обзора и мета-анализа для экспертной группы Кокрейновского сообщества [5], которая определила, что только 8 из их обладают необходимым методологическим качеством [6-13]. В этих работах проанализированы результаты лимфодиссекции у 2515 рандомизированных пациентов (63%, n = 1595 мужчин и 37%, n = 920 женщин) (табл. 1).

При сравнении D1 и D2 объемов лимфодиссекции в ходе обобщающих математических расчетов времени дожития на основании оцен-

ки отношения/коэффициента риска (HR — hazard ratio) и границ доверительного интервала (CI — confidence interval), было установлено преимущество D2 варианта лимфодиссекции (HR 0. 81,95% CI 0.71 — 0.92). Однако, в плане непосредственных результатов, исходя из величины эффекта мета-анализа по данным значения относительного риска (RR — relative risk), было также доказано, что D2 методология удаления лимфатических узлов увеличивает цифры послеоперационной летальности (RR 2.02, 95% CI 1.34–3.04) [5].

При оценке непосредственных результатов D2 и D3 способов лимфодиссекции достоверных различий по уровням послеоперационной летальности установлено не было. Значение относительного риска составило 1,67, но доверительный интервал захватывал единицу и варьировал в пределах 0,41 — 6,73 (RR 1.67, 95% CI 0.41 — 6.73) [5].

**Гаплогруппы Y хромосомы.** Сведения о частоте встречаемости различных нерекombинирующих ДНК маркеров (гаплогрупп) Y хромосомы в странах, где были проведены доказательные исследования по лимфодиссекции при раке желудка, представлены в табл. 2 (14–20).

Преобладающей в Y хромосоме была гаплогруппа O. Второй по частоте встречаемости была гаплогруппа R1b.

**Гаплогруппы митохондриальной ДНК.** При оценке типологии мтДНК (табл. 3) необходимо учитывать тот факт, что из-за их широкого распространения, целесообразно анализировать не только отдельные гаплогруппы, но и филетические макрогаплогруппы (21–25).

Математические расчеты показывают, что в доказательных исследованиях общее количество пациентов с митохондриальной макрогаплогруппой N (в основном гаплогруппа H и U) было почти в два раза больше, чем больных с макрогаплогруппой M (большинство наблюдений составила D гаплогруппа).

**Гаплогруппы Российской Федерации.** При изучении структуры генофонда Российской Федерации (РФ) высокая разрешающая способность отводится Y-хромосоме. Оценка большей части населения РФ по мтДНК может быть дана преимущественно на уровне тенденций [21].

В РФ, как и в большинстве стран Европы, преобладающей является митохондриальная макрогаплогруппа N. Частота встречаемости относящихся к ней гаплогруппы H составляет 39% — 47%, субкладов гаплогрупп U — 22% и T — 10%-12% [21]. Макрогаплогруппа M, в генеральной совокупности, представлена в небольшом количестве наблюдений, в основном у малых народов Сибири.

Среди гаплогрупп Y хромосомы ведущее место занимает R1a (34,2% — 53,8%), распространенность которой варьирует в зависимости от географической широты [21]. Частота встречаемости двух других Y гаплогрупп — O и R1b, преобладающих у пациентов в описанных выше доказательных исследованиях по лимфодиссекции, менее значительна, и соответственно составляет 0,7% — 2,8% (Алтайский край, отдельные районы южной Сибири и нижнего Поволжья) и 5,4% — 7,1% (европейская часть РФ).

**Собственные наблюдения.** В течение 2018–2019 гг. в ГБУЗ «Волгоградский областной

клинический онкологический диспансер» было выполнено 216 радикальных оперативных вмешательств по поводу рака желудка с D2 вариантом лимфодиссекции. ДНК маркеры в нерекombинирующей части Y хромосомы и в митохондриальном ДНК (гаплогрупп) были оценены у пяти пациентов, отобранных методом простой случайной выборки. Среди этой группы больных было 3 мужчин и 2 женщины, в возрасте от 46 до 79 лет. Послеоперационных осложнений и летальных исходов не было. У всех пациентов в Y хромосоме была верифицирована гаплогруппа R1a. В митохондриальном ДНК у четверых пациентов определены кластеры макрогаплогруппы N (U,H,T), еще у одного — гаплогруппа C, относящаяся к макрогаплогруппе M.

**Обсуждение полученных результатов.** Проведенные в течение последних 30 лет в семи различных странах западной Европы и восточной Азии доказательные исследования позволили установить некоторые закономерности, связанные с выполнением лимфодиссекции при раке желудка.

С хирургической точки зрения, обобщение результатов РКИ и их адаптация в широкую клиническую практику в РФ не вызывает особых затруднений. В онкологических стационарах с достаточным уровнем подготовленности специалистов широко выполняются все расширенные варианты лимфодиссекции. Основная проблема экстраполяции результатов доказательных работ заключается в пациентах. Имеющиеся отличия по возрасту пациентов, уровню коморбидности, локализации, распространенности и характеру течения рака желудка являются предметом продолжающихся клинических научных исследований [26].

Различия между пациентами имеются и на генетическом уровне. Популяционная неоднородность, обусловленная биологической эволюцией и географическими миграциями, закреплена определенными мутациями в геноме человека (хромосомы клеточного ядра и митохондриальное ДНК) как на уровне ДНК генов, так и в некодирующих участках ДНК.

В нерекombинантной части Y-хромосомы при точечных мутациях и изменении одного из оснований в последовательности ДНК имеет место однонуклеотидный полиморфизм (SNP — Single Nucleotide Polymorphism), который используется для выделения Y — гаплогрупп [27]. Такие же участки определяют митохондриальные гаплогруппы.

Влияние сигнатур однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на онкогенез окончательно не установлено, но в некоторых работах (Wang et al., 2016) имеются указания, что они могут являться потенциальными биомаркерами для ран-

него выявления рака, а также независимыми прогностическими факторами при раке желудка [28]. Возможно это связано с тем, что некодирующие участки ДНК (к ним могут быть отнесены также и фрагменты содержащие маркеры гаплогруппы), за счет регуляторной функции влияют на экспрессию некоторых, участвующих в онкогенезе, белок-кодирующих генов.

Применительно к раку желудка опубликованы единичные работы, указывающие на существование корреляций между новообразованием этой локализации и определенными гаплогруппами. В исследовании (Wang et al., 2014), установлено, что время дожития после операционных вмешательств при раке желудка у носителей митохондриальной макрогаплогруппы N более продолжительно по сравнению с макрогаплогруппой M [29].

Также необходимо отметить, что в доступной литературе нами не обнаружено научных работ, оценивающих эффективность лимфодиссекции при раке желудка во взаимосвязи с гаплогруппой/группами конкретных пациентов. Поэтому считаем, проведение дальнейших исследований в этой области целесообразным и актуальным.

### Заключение

Перспективные научные исследования, оценивающие результаты лимфодиссекции при раке желудка, должны учитывать возможности и информацию, накопленную в базах данных о генетических вариациях человека.

Однородность групп сравнения при различных вариантах лимфодиссекции целесообразно оценивать не только по общепринятым соматологическим и демографическим критериям, но и на основании отдельных молекулярных ДНК маркеров.

Одним из подходов обеспечивающим гомогенность групп сравнения является их оценка на основании ДНК маркеров в нерекombинирующей части Y хромосомы и в митохондриальном ДНК.

#### *Конфликт интересов*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### *Финансирование*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В. и др. Паллиативная хирургия в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией у больных раком желудка // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2017. — № 4. — С. 30-31.
- Клинические рекомендации. Рак желудка. [http://oncology-association.ru/docs/rak\\_zheludka.pdf](http://oncology-association.ru/docs/rak_zheludka.pdf).
- Степанов А.В. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека // Генетика. — 2016. — Т. 52(7). — С. 746-756. — <https://doi.org/10.7868/s0016675816070109>.
- Омельяновский В.В. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации. — Москва: 2019.
- Mocellin S., McCulloch P., Kazi H. et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — Vol. 8. — CD001964. — <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001964.pub4>.
- Robertson C.S., Chung S.C., Woods S.D. et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer // Annals of Surgery. — 1994. — Vol. 220. — P. 176-182.
- Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial // British Journal of Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 1522-1530. — <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690243>.
- Maeta M., Yamashiro H., Saito H. et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy // Surgery. — 1999. — Vol. 125. — P. 325-331. — <https://doi.org/10.1067/msy.1999.95974>.
- Wu C.W., Hsiung C.A., Lo S.S. et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial // Lancet Oncology. — 2006. — Vol. 7. — P. 309-315. — [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70623-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70623-4).
- Sasako M., Sano T., Yamamoto S. et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer // New England Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 359. — P. 453-462. — <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707035>.
- Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer // International Journal of Clinical Oncology. — 2008. — Vol. 13. — P. 132-137. — <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0727-1>.
- Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M. et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1 D2 trial // Lancet Oncology. — 2010. — Vol. 11. — P. 439-449. — [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70070-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70070-x).
- Degiuli M., Sasako M., Ponti A. et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer // British Journal of Surgery. — 2014. — Vol. 101. — P. 23-31. — <https://doi.org/10.1002/bjs.9345>.
- Larmuseau M.H., Vanderheyden N., Jacobs M. et al. Micro-geographic distribution of Y-chromosomal variation in the central-western European region Brabant // Forensic Science International: Genetics. — 2011. — Vol. 5(2). — P. 95-99. — <https://doi.org/10.1016/j.fsi-gen.2010.08.020>.
- Rootsi S. et al. Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe // Am J Hum Genet. — 2004. — Vol. 75. — P. 128-137. — <https://doi.org/10.1086/422196>.

16. Myres N.M., Rootsi S., Lin A.A. et al. A major Y-chromosome haplogroup R1b Holocene era founder effect in Central and Western Europe // *Eur J Hum Genet.* — 2011. — Vol. 19. — P. 95–101. — <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.146>.
17. Underhill P.A., Myres N.M., Rootsi S. et al. Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes within haplogroup R1a // *Eur J Hum Genet.* — 2010. — Vol. 18. — P. 479–484. — <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.194>.
18. Brisighelli F. et al. Uniparental markers of contemporary Italian population reveals details on its pre-Roman heritage // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7. — e50794. — <https://doi.org/10.1371/annotation/ea14adcb-033d-492d8f8be047aa080cd4>.
19. Kim S.H., Kim K.C., Shin D.J. et al. High frequencies of Y-chromosome haplogroup O2b-SRY465 lineages in Korea: a genetic perspective on the peopling of Korea // *Invest Genet.* — 2011. — Vol. 2. — P. 10. — <https://doi.org/10.1186/2041-2223-2-10>.
20. Muro T., Iida R., Fujihara J. et al. Simultaneous determination of seven informative Y chromosome SNPs to differentiate East Asian, European, and African populations // *Leg Med (Tokyo).* — 2011. — Vol. 13. — P. 134–141. — <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2011.01.001>.
21. Балановский О.П. Генофонд Европы. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2015. — 338 с.
22. García O., Fregel R., Larruga J.M. et al. Using mitochondrial DNA to test the hypothesis of a European post-glacial human recolonization from the Franco-Cantabrian refuge. *Heredity (Edinb).* 2011; 106: 37–45. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.47>.
23. Chaitanya L., van Oven M., Brauer S. et al. High-quality mtDNA control region sequences from 680 individuals sampled across the Netherlands to establish a national forensic mtDNA reference database // *Forensic Sci. Int. Genet.* — 2016. — Vol. 21. — P. 158–167. — <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.12.002>.
24. Maruyama S., Minaguchi K., Saitou N. Sequence polymorphisms of the mitochondrial DNA control region and phylogenetic analysis of mtDNA lineages in the Japanese population // *Int. J. Legal Med.* — 2003. — Vol. 117(4). — P. 218–225. — <https://doi.org/10.1007/s00414-003-0379-2>.
25. Tanaka M., Cabrera V.M., Gonzalez A.M. et al. Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan // *Genom. Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 1832–1850. — <https://doi.org/10.1101/gr.2286304>.
26. Yamamoto M., Rashid O.M., Wong J. Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective // *J. Gastrointest Oncol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 79–88. — <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.097>.
27. Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырев В.П. Эволюция и филогеография линий Y- хромосомы человека // *Вестник ВОГиС.* — 2006. — Т. 10(1). — С. 57–73.
28. Wang H., Wang Y., Zhao Q. et al. Identification of sequence polymorphisms in the D-Loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for gastric cancer // *Mitochondrial DNA.* — 2016. — Vol. 27(2). — P. 1045–1047. — <https://doi.org/10.3109/19401736.2014.926546>.
29. Wang C., Wang Y., Wang H. et al. Mitochondrial DNA haplogroup N is associated good outcome of gastric cancer // *Tumour Biol.* — 2014. — Vol. 35. — P. 12555–12559. — <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2575-8>.

*S.I. Panin<sup>1</sup>, M.P. Postolov<sup>2</sup>, A.G. Beburishvili<sup>1</sup>,  
N.V. Kovalenko<sup>1,2</sup>, V.S. Zamarayev<sup>1</sup>, V.A. Suvorov<sup>2</sup>,  
S.E. Tolstopyatov<sup>2</sup>, A.I. Ivanov<sup>1</sup>*

**Molecular genetic markers in assessing the results of various options for lymph dissection in gastric cancer. Exploratory research**

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd,

<sup>2</sup>Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Volgograd

The research analyzes a patient-oriented methodology for assessing the results of various options for lymph dissection in gastric cancer based on the study of molecular genetic markers in the non-recombining part of the Y chromosome and in mitochondrial DNA (haplogroups).

Significant heterogeneity was established among patients in world randomized trials who underwent resection operations on the stomach with various options for lymph dissection. In the Y chromosome, the haplogroup with the designation O was predominant in patients of Asian studies (59 % — 95 % of cases) with the designation O. The second most frequent (14 % — 72 % of cases, patients in European studies) was the haplogroup R1b. The total number of patients with mitochondrial macrohaplogroup N (mainly haplogroups H and U) was almost twice as many as patients with macrohaplogroup M (D haplogroup).

According to the results of our own exploratory study, in all patients operated on for gastric cancer, haplogroup R1a was verified in the Y chromosome. Clusters of macrohaplogroup N (U, H, T) predominated in mitochondrial DNA.

Thus, one of the approaches ensuring the homogeneity of comparison groups in assessing various options for lymph dissection in gastric cancer is to assess their comparability based on haploid molecular genetic markers.

Key words: gastric cancer, lymph dissection, haplogroups, patient-oriented methodology