

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ LAUREN И АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

**С.Ж. АХМЕТОВА¹, А.Б. ТУЛАЕВА¹, Т.Ә. НҮРҰЛЛА¹, Н.К. АЗБЕРГЕНОВ¹,
Н.М. КЕРЕЕВА¹, Ж.Е. КӨМЕКБАЙ¹, Е.Ж. КУРМАМБАЕВ¹, Г.Ж. ЕССУЛТАНОВА¹**

¹НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова», Актөбе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Существует множество патогистологических классификационных систем, применяемых для диагностики рака желудка (РЖ). Вряде исследований изучалась взаимосвязь между патогистологическими характеристиками РЖ и различными аспектами пациентов, а также факторами, влияющими на течение болезни и её прогноз. Система классификации Lauren привязана к клиническим, гистологическим и молекулярным характеристикам опухолей желудка и остается доступным и широко используемым методом классификации РЖ. В данной статье представлен статистический анализ и прогностическая значимость системы патогистологической классификации Lauren для РЖ, а также определена наиболее значимая классификация для прогнозирования общей выживаемости пациентов с РЖ.

Цель исследования – изучение клинико-патологической характеристики рака желудка по классификации Lauren и прогнозирования общей выживаемости пациентов с раком желудка.

Методы: В данном ретроспективном когортном исследовании были изучены и обсуждены на мультидисциплинарной группе данные 161 пациента в возрасте от 18 лет с впервые установленным диагнозом РЖ любой степени дифференцировки, которым было показано оперативное лечение согласно протоколу диагностики и лечения онкологических больных РК №174 от 21.11.2022 г. Исследование проводилось в МЦ НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова на основании гистологических описаний, составленных с 01.2020 г. по 08.2024 г. Для анализа данных использовали программу SPSS.v.25 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США), связь между классификацией Lauren и клинико-патологическими факторами исследовали при помощи теста хи-квадрат Пирсона.

Результаты: Анализ 161 случая РЖ показал, что классификация Lauren подтверждает статистически значимую взаимосвязь с клинико-патологическими характеристиками заболевания и общей выживаемостью пациентов. Тип диффузного рака ассоциировался с более агрессивным течением и худшим прогнозом. Кишечный тип чаще встречался у пациентов с более благоприятными прогностическими признаками. Статистическая обработка с использованием критерия хи-квадрат Пирсона показала достоверные различия между группами по выживаемости в зависимости от типа Lauren.

Заключение: Классификация РЖ по Lauren остается клинически значимым и надежным инструментом для прогностической стратификации пациентов. Тип опухоли по Lauren позволяет оценить агрессивность процесса и прогноз, что способствует обоснованному выбору терапии и персонализированного подхода.

Ключевые слова: рак желудка (РЖ), классификация Lauren, общая выживаемость, прогноз.

Введение: Рак желудка (РЖ) – это злокачественное новообразование с агрессивным течением, которое зачастую диагностируется на поздних стадиях, в частности в западных странах [1, 2]. РЖ является пятой по распространенности среди онкологических заболеваний и третьей по уровню смертности, согласно данным ВОЗ [3]. В таких странах Восточной Азии, как Япония, Республика Корея и Монголия зарегистрировано увеличение заболеваемости, в то время как в Северной Америке, северной Европе и ряде африканских регионов показатели остаются относительно низкими, согласно тенденции последних десятилетий [4]. В Республике Казахстан РЖ является третьей по распространенности среди онкологических заболеваний с частотой 15,8 случая на 100,000 населения и также третье место по смертности – 11,4 случая на 100,000 населения [5].

На сегодняшний день золотым стандартом прогнозирования РЖ и руководства по лечению является анатомическая классификация опухолей, лимфатических узлов и метастазов (TNM), разработанная Американским объединённым комитетом по раку (AJCC) [6, 7]. Она широко применяется во многих клинических практиках без учета гистопатологии, поскольку зна-

чение морфологических признаков РЖ в определении клинических исходов остается ограниченным [8].

Большинство исследований идентифицировали подтип Lauren как независимый прогностический фактор при РЖ [9-11]. Недавние исследования, проведенные в Азии, также позволили предположить, что классификация Lauren может служить надежным прогностическим инструментом для пациентов с РЖ [12, 13].

В зависимости от архитектуры опухоли, характера роста и морфологии клеток эта классификация делит РЖ на кишечный, диффузный и смешанный типы [14-16]. РЖ кишечного типа состоит из железистых структур, сопровождающихся папиллярными или твердыми компонентами. С другой стороны, РЖ диффузного типа состоит из слабо прикрепленных клеток, растущих в виде небольших кластеров или рассеянных клеток с инфильтративным рисунком. Эта классификация по-разному связана с клинико-патологическими особенностями [17, 18]. По результатам достоверных экспериментов, *Helicobacter pylori* является основным фактором развития злокачественных изменений желудка, но не исключается влияние таких факторов, как диета, генетическая предрасположенность и социо-экономический статус больного в

этом многоступенчатом процессе [19]. Опухоли кишечника чаще встречаются у пожилых мужчин и связаны с инфекцией *Helicobacter pylori* и факторами окружающей среды. Кроме того, большинство исследований идентифицировали подтип Lauren как независимый прогностический фактор при РЖ [20-22]. Таким образом, в эпоху молекулярной медицины система Lauren является экономически эффективной и широко применяемой классификацией, которая связана с клиническими, патологическими, прогностическими и молекулярными особенностями. Подтипы Lauren можно рассматривать как отдельные сущности, которые различаются по гистологии, биологии и клиническому поведению, а идентификация легкодоступных прогностических факторов у пациентов с опухолями кишечного и диффузного типа может значительно улучшить оценку риска и стратификацию пациентов РЖ [23].

Цель исследования – изучение клинико-патологической характеристики рака желудка по классификации Lauren и прогнозирования общей выживаемости пациентов с раком желудка.

Материалы и методы:

Дизайн исследования: В данном ретроспективном когортном исследовании были изучены и обсуждены на мультидисциплинарной группе данные 161 пациента в возрасте от 18 лет с впервые установленным диагнозом РЖ любой степени дифференцировки, которым было показано оперативное лечение согласно протоколу диагностики и лечения онкологических больных РК №174 от 21.11.2022 г. Исследование проводилось в МЦ НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова на основании гистологических описаний, составленных с 01.2020 г. по 08.2024 г.

Критерии включения в исследование:

- Возраст старше 18 лет;
- Патоморфологический подтвержденный диагноз РЖ у пациентов;
- Стадии заболевания I, IIa, IIb, IIIa-IIIc в соответствии с 8-м изданием классификации TNM;
- Расположение опухоли в любом морфологическом отделе желудка;
- Растущая операбельная и резектабельная опухоль;
- Гистологический тип опухоли по классификации Lauren: кишечный (интерстициальный тип) и диффузные типы РЖ;

Критерии исключения:

- Пациенты с впервые установленным диагнозом РЖ, первично-множественным метакронным и синхронным опухолевым ростом;
- Установление диагноза после смерти пациента;
- Смешанный тип РЖ (диморфные опухоли);
- Нейроэндокринные опухоли желудка;
- Саркомы, лимфомы желудка;
- Гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка;

В рамках ретроспективного исследования пациенты были распределены на подгруппы по морфологическому типу РЖ согласно гистологической классификации Lauren:

- Диффузный тип: низкодифференцированный рак, перстневидно-клеточный рак и недифференцированный рак.
- Интерстициальный тип: папиллярная аденокарцинома, тубулярная аденокарцинома, муцинозная адено-

карцинома, высоко и средне-дифференцированные аденокарциномы.

Стадию заболевания определяли согласно классификации TNM Американского объединенного комитета по борьбе с раком (AJCC), 8-е издание.

Больные также были разделены на подгруппы согласно локализации опухолевого процесса в:

- кардиальном отделе желудка (C16.0-C16.1)
- теле желудка (C16.2-C16.8).
- антральном отделе желудка (C16.3).

Статистический анализ: Тест хи-квадрат Пирсона был использован для анализа связи классификацией Lauren и клинико-патологическими факторами. Показатели пятилетней выживаемости оценивались с помощью общепринятых: анализ Каплана-Мейера с определением различий между группами с помощью Лонгрангового критерия с 95% доверительными интервала, значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Этическое одобрение. Исследование проводилось с соблюдением биотических норм, касающиеся работы с применением данных патоморфологического материала пациентов. На локальном заседании биотическая экспериментальная комиссия при ЗКМУ имени М. Оспанова г. Актобе (Протокол №10 от 27.10.23) одобрила дизайн и протокол исследования.

Результаты: Всего в Актыбинском онкологическом медицинском центре в период 2020-2024 гг. оперативное лечение получил 161 пациент с РЖ (таблица 1).

Таблица 1 – Описательная характеристика пациентов с впервые диагностированным раком желудка (n=161)

Демографические данные и характеристика опухоли	Кол-во пациентов, n	Доля пациентов, %
Пол		
Мужчины	110	68,3
Женщины	51	31,7
Возраст		
До 60 лет	37	23
После 60 лет	124	77
Локализация опухоли		
Кардиальный отдел РЖ	58	36,0
Тело желудка РЖ	56	34,8
Антральный отдел	47	29,2
Стадия заболевания		
I	15	9,3
II	8	5,0
III	138	85,7
Опухоль (T)		
T1	12	7,5
T2	8	5,0
T3	11	6,8
T4	130	80,7
Узел (N)		
N0	72	44,7
N1	28	14,7
N2	43	26,7
N3	17	10,6
Гистологический тип опухоли по классификации Lauren		
Диффузный тип	110	68,3
Кишечный тип	51	31,7
Степень дифференцировки опухоли		
1	6	3,7
2	51	31,7
3	84	52,2
4	20	12,4

В нашем исследовании у мужчин заболеваемость РЖ была в 2 раза выше, чем у женщин. 80,7% пациентов имели объемную инвазивную опухоль желудка, в том числе 73,9% – с местно-распространенной стадией. У 36% пациентов опухоль была локализована в кардиальном отделе желудка. У 55% пациентов с РЖ выявлено лимфогенное метастазирование. Диффузный тип РЖ диагностировался в два раза чаще, чем кишечный тип (68% против 32%). Низкодифференцированные опухоли составили 52% случаев.

Согласно классификации Lauren, диффузный тип превалировал у обоих полов (таблица 2). Запущен-

ная форма опухоли (pT) отмечается в случае РЖ диффузного типа (75,4% против 25%; $p < 0,001$). Отдаленное лимфогенное метастазирование (pN) также более часто отмечалось при диффузном типе (65% против 35%), но превышение не было статистически значимым. При диффузном типе опухоль наиболее часто локализовалась в кардиальном отделе (98%), тогда как при кишечном типе – в антральном отделе (79%; $p < 0,001$). По стадиям заболевания: при начальной форме РЖ достоверно преобладал кишечный тип (80%), тогда как при местно-распространенных формах – диффузный тип (74%) ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Клинико-патологическая характеристика по классификации Lauren

Параметры	Диффузный тип, абс. (%)	Кишечный тип, абс. (%)	Итого, абс. (%)	p*
Пол				p=0,502
Женщины	33 (64,7%)	18 (35,3%)	51 (31,7%)	
Мужчины	77 (70%)	33 (30%)	110 (68,3%)	
Стадия T				p<0,001
T1	2 (16,7%)	10 (83,3%)	12 (7,5%)	
T2	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (4,9%)	
T3	7 (63,6%)	7 (36,4%)	11 (6,8%)	
T4	98 (75,4%)	32 (24,6%)	130 (80,7%)	
Локализация опухоли				p<0,001
Кардиальный отдел желудка	57 (98,3%)	1 (1,7%)	58 (36,02%)	
Тело желудка	43 (76,8%)	13 (23,2%)	56 (35%)	
Антральный отдел желудка	10 (21,3%)	37 (78,7%)	47 (29,2%)	
Стадия N				p=0,280
N0	47 (65,3%)	25 (34,7%)	72 (44,7%)	
N1	18 (64,3%)	10 (35,7%)	28 (17,4%)	
N2	34 (79,1%)	9 (20,9%)	43 (26,7%)	
N3	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (10,6%)	
Стадия заболевания				p<0,001
1	3 (20%)	12 (80%)	15 (100,0%)	
2	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)	
3	102 (73,9%)	36 (26,1%)	138 (100,0%)	

Примечание: * - с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона

Анализ выживаемости у пациентов с РЖ: Общий коэффициент выживания пациентов составил 15%, средний показатель выживаемости – 8 месяцев. Анализ зависимости выживания от размера опухоли (T) и лимфогенного метастаза (N) установил надежную связь: лучшие показатели выживаемости наблюдались у пациентов с ранними стадиями опухоли (T1-T2) и отсутствием метастазов в лимфатических узлах (N0-N1), где медиана выживаемости была ниже или выше 13 месяцев. Наиболее неблагоприятный про-

гноз был отмечен в стадии T3-T4 и наличие множественных метастазов в лимфатических узлах (N3), где медиана выживаемости снизилась до 3-6 месяцев ($p < 0,001$). Анализ выживаемости пациентов с РЖ показал, что общая выживаемость составила 15%, медиана выживаемости – 8 месяцев. Статистически значимая разница по выживаемости наблюдалась в зависимости от размера опухоли (N) и наличия лимфогенного метастазирования (N) ($p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Общая и медианная выживаемость в зависимости от стадии опухоли (T) и лимфогенного метастазирования (N)

Показатель заболевания	Общая выживаемость, % (95% ДИ)	Медиана выживаемости, Q ₅₀ (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Стадия T		
T1	32,19% [23,19-41,19]	∞
T2	33,39% [21,83-44,96]	∞
T3	12,15% [6,05-18,26]	11 [5,72-16,28]
T4	13,25% [6,05-18,26]	6 [3,94-8,06]
Стадия N		
N0	20,08% [15,60-24,55]	13 [9,03-16,96]
N1	16,37% [11,80-20,94]	13 [9,54-16,45]
N2	12,11% [7,65-16,57]	5 [3,45-6,54]
N3	6,47% [3,80-9,13]	6 [1,96-10,03]

Зависимость выживаемости от типа РЖ: Согласно классификации Lauren, наилучшая выживаемость отмечалась у больных с кишечным типом РЖ: общая выживаемость составила 20,88% [95% ДИ: 15,6-26,17], медиана выживаемости – 12 месяцев [95% ДИ: 7,48-16,51]. При этом у больных с диффузным типом РЖ общая выживаемость составила 13,58% [95% ДИ: 10,72-16,44], медиана – 6 месяцев [95% ДИ: 3,84-8,15]. Статистическая значимость: $p < 0,001$ (рисунок 1).

Зависимость выживаемости от стадии опухоли: Выявлена прямая корреляция между выживаемостью и стадией развития опухоли. Так, общая выживаемость при первой стадии составила 38% [95% ДИ: 31,64-45,56], а у пациентов с III стадией – 13,30% [95% ДИ: 10,74-15,85]. Медиана выживаемости для всей стадии III составила 7 месяцев [95% ДИ: 5,01-8,98]. Статистическая значимость – $p < 0,001$ (рисунок 2).

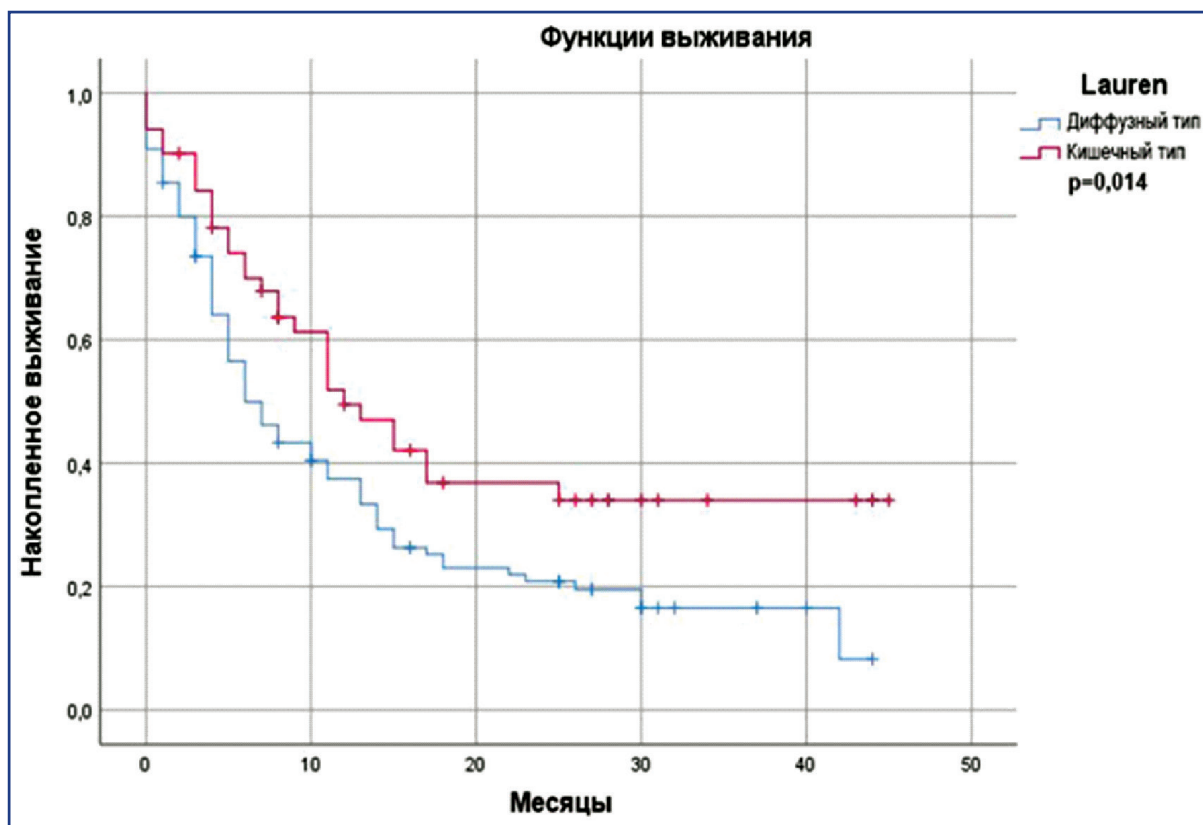


Рисунок 1 – Показатель выживаемости за 5 лет по классификации Lauren

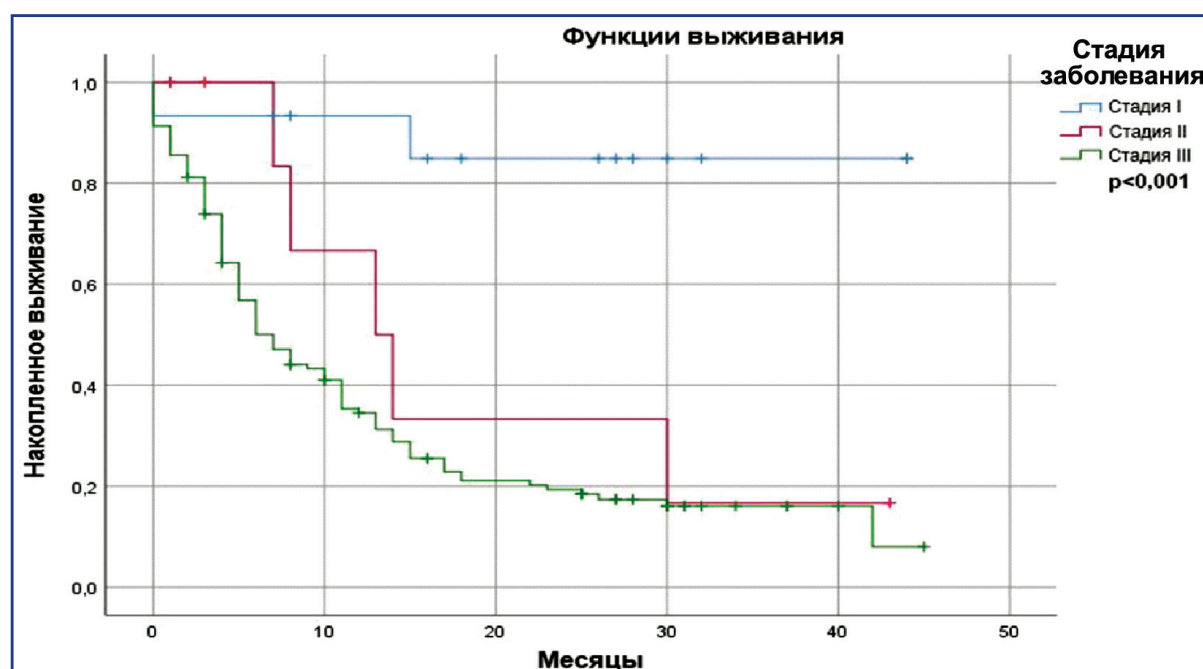


Рисунок 2 – Показатели пятилетней выживаемости в зависимости от стадии заболевания

Зависимость выживаемости от локализации новообразования: При расположении в кардиальном отделе желудка общая выживаемость составила 11,79% [95% ДИ: 8,61-14,97], медиана выживаемости – 6 месяцев [95% ДИ: 3,80-8,19], в теле желудка ОВ – 14,48% [95% ДИ: 10,17-18,79], медиана выживаемости – 8 месяцев [95% ДИ: 4,59-11,40]. При расположении опухоли в антральном отделе отмечена наилучшая выживаемость – 21,68% [95% ДИ: 16,17-27,20], медиана

на выживаемости – 15 месяцев [95% ДИ: 9,12-20,87]. Статистическая значимость: $p=0,024$ (рисунок 3).

Зависимость выживаемости от дифференцировки опухоли: У пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой общая пятилетняя выживаемость составила 30% [95% ДИ: 15,61-45,63], тогда как в случаях недифференцированного и перстневидно-клеточного рака общая выживаемость составила 10% [95% ДИ: 5,51-14,84]. Статистическая значимость: $p=0,006$ (рисунок 4).

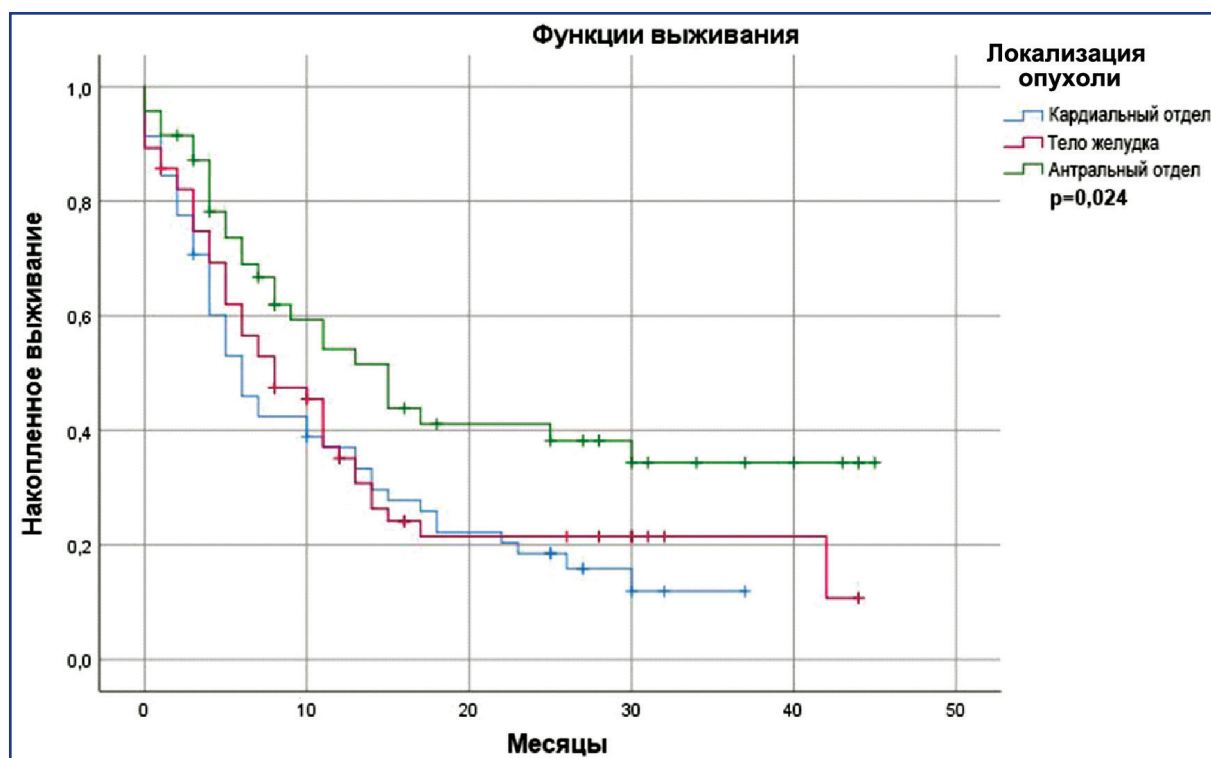


Рисунок 3 – Показатели пятилетней выживаемости в зависимости от локализации

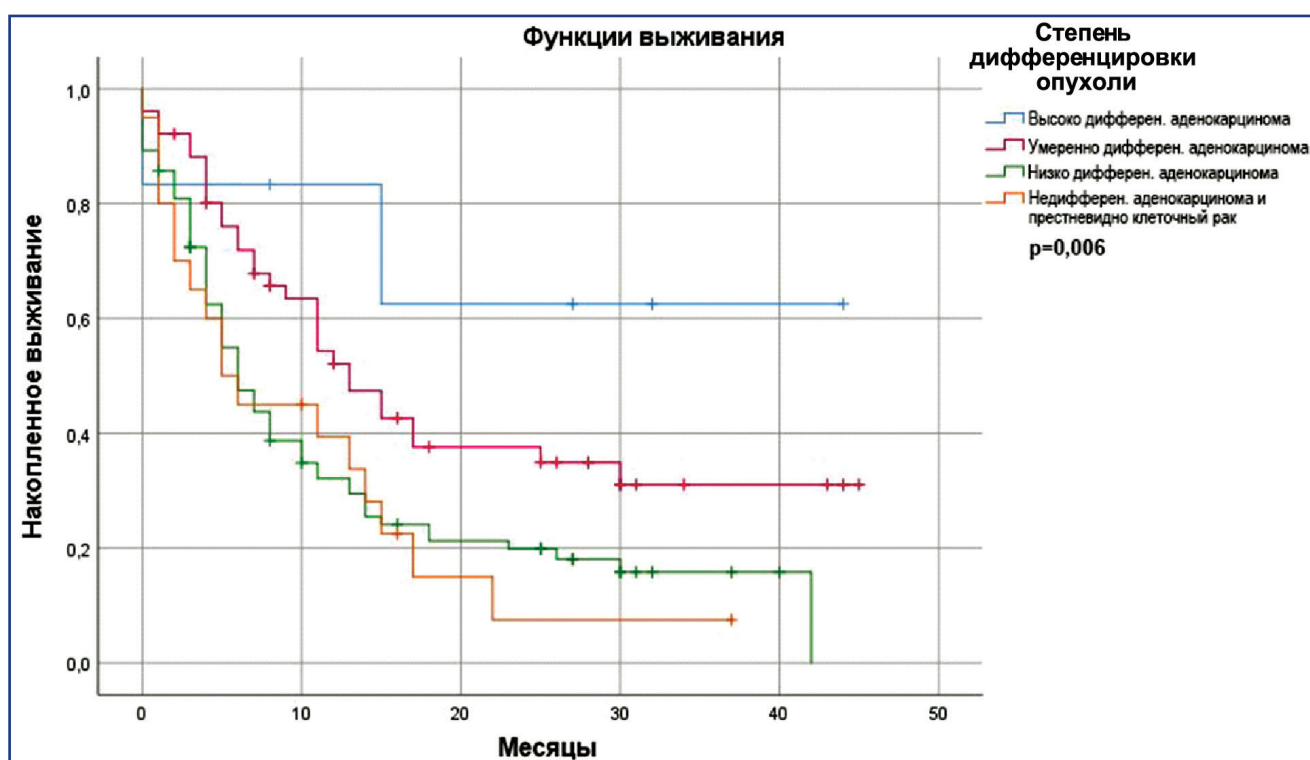


Рисунок 4 – Показатели пятилетней выживаемости в зависимости от дифференцировки опухоли

Обсуждение: Существует несколько гистопатологических классификаций РЖ, что связано с выраженной морфологической гетерогенностью данного заболевания [24]. Однако вопрос о том, какая классификация лучше, остается спорным. Степени дифференцировки опухоли обычно используются для обозначения РЖ, и четыре типа РЖ определяются как хорошо дифференцированный, умеренно дифференцированный, плохо дифференцированный и недифференцированный [12]. Опухоли с низкой степенью дифференцировки обычно демонстрируют более агрессивное клиническое поведение и нередко выявляются с обширным распространением при оперативном вмешательстве [25, 26]. Однако в последних исследованиях сообщалось, что степень дифференцировки опухоли не имеет существенной связи с прогнозом пациентов с РЖ [27-30]. В настоящем исследовании степень дифференцировки опухоли была достоверно связана с прогнозом по результатам лог-рангового теста, однако она не являлась независимым прогностическим фактором для OS. Это несоответствие может быть связано со смешением дифференцированных и недифференцированных гистологий РЖ [29, 31]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять значение степени дифференцировки опухоли при РЖ.

Согласно результатам нашего исследования по классификации Lauren диффузный тип превалирует среди обоих полов. Запущенная форма опухоли (TrT) отмечается у диффузных типов РЖ (75,4% против 24,6%, $p < 0,001$). Также отмечается отдаленное лимфогенное метастазирование (N) при диффузном типе (65% против 35%), но статистически оно является незначимым. При диффузном типе наибольшая локализация отмечается в кардиальном отделе 98%, тогда как кишечный тип расположен в антральном отделе 79%, $p < 0,001$. По стадиям: на ранних этапах превалирует кишечный тип РЖ (80%), тогда как при местно-распространенных формах большинство случаев составляет диффузный тип РЖ (74%, $p < 0,001$).

В нашем исследовании отмечается прямая корреляция между стадиями опухоли и показателем выживаемости. Согласно нашему исследованию, выживаемость первой стадии составила 38% [95% ДИ: 31,64-45,56], а у пациентов с III стадией общая выживаемость составила 13,30% [95% ДИ: 10,74-15,85], медиана составила 7 месяцев [95% ДИ: 5,01-8,98] со статистической значимостью $p < 0,001$.

По локализации новообразования: при расположении в кардиальном отделе РЖ общая выживаемость составила 11,79% [95% ДИ: 8,61-14,97], медиана выживаемости – 6 месяцев [95% ДИ: 3,80-8,19], в теле желудка – 14,48% [95% ДИ: 10,17-18,79], медиана выживаемости – 8 месяцев [95% ДИ: 4,59-11,40], а расположение в антральном отделе показало наилучшую выживаемость 21,68% [95% ДИ: 16,17-27,20], медиана выживаемости – 15 месяцев [95% ДИ: 9,12-20,87] со статистической значимостью $p = 0,024$.

По степени дифференцировки опухоли: общая пятилетняя выживаемость у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой составила 30% [95% ДИ: 15,61-45,63], тогда как общая выживаемость у недифференцированных опухолей и с перстневидно-

клеточным раком составила 10% [95% ДИ: 5,51-14,84] со статистической значимостью $p = 0,006$.

Основываясь на данных нашего исследования, у мужчин заболеваемость в 2 раза выше по сравнению с женщинами. Из них 80,7% пациентов имели массивную инвазивную опухоль при РЖ. У большинства пациентов локализация опухоли превалировала в кардиальном отделе РЖ (36%). Так же выявлено 55% лимфогенного метастазирования среди пациентов с РЖ.

Резюмируя данные нашего исследования, диффузный тип РЖ диагностировался в два раза чаще, чем кишечный тип (68% против 32%).

Классификация РЖ по Lauren в составе широко применяемых систем морфологических классификаций применяется для прогнозирования выживаемости [15]. Есть данные о том, что подтипы опухоли, по классификации Lauren, по-разному реагируют на химиотерапию, что приводит к различным результатам выживания [14].

Специфические патогенетические и морфологические особенности кишечного и диффузного типов могут лежать в основе их различного поведения [16]. Эпидемиологический кишечный тип рака кардии, особенно антрального отдела, часто тесно связан с хроническим воспалением вследствие хронической инфекции *Helicobacter pylori* [32, 33]. Анатомически проксимальный РЖ можно отнести к третьему типу РЖ, для которого воспаление другого типа может быть движущей силой канцерогенеза [34]. Кроме того, анатомическое расположение РЖ имеет клиническое значение, и проксимальный третий РЖ ассоциируется с худшим прогнозом, чем средний или дистальный третий РЖ [35].

Несколько исследований показали, что классификация Lauren обладает лучшей дискриминационной способностью и монотонностью [11, 12]. Пятилетняя выживаемость по классификации Lauren продемонстрировала аналогичные результаты при стратификации по морфологическому типу, стадии, локализации и степени дифференцировки опухоли.

Анализ выживаемости по Каплану-Мейеру показал значительное преимущество классификации Lauren перед системой TNM в прогнозировании исходов рака желудка. Комплексная оценка стадии, локализации и гистологических характеристик опухоли обеспечивает более точную стратификацию пациентов, особенно при диффузном типе заболевания. Полученные данные обосновывают включение гистопатологической классификации в клиническую практику как важный прогностический инструмент [36]. Для окончательного подтверждения этих выводов требуются дальнейшие исследования с более полным учетом терапевтических факторов.

Заключение: Таким образом, классификация Lauren обеспечивает высокую дискриминационную способность модели, эффективное соответствие модели и явные преимущества по сравнению с классификацией по степени дифференцировки опухоли и классификацией Lauren. Классификация Lauren демонстрирует высокую клиническую применимость. Тем не менее, результаты данного исследования нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Список использованных источников:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin.* – 2019. – Vol. 69 (1). – P. 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23. – P. 700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. International Agency for Research on Cancer. Kazakhstan: Cancer Fact Sheet 2020 [Internet]. – Lyon: IARC, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/398-kazakhstan-factsheets.pdf>
5. Thrift A.P., El-Serag H.B. The burden of gastric cancer // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, No. 3. – P. 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
6. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. AJCC cancer staging manual. 8th ed. – New York: Springer, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) // *Gastric Cancer.* – 2021. – Vol. 24. – P. 1-21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
8. Dai W., Mo S., Xiang W., Han L., Li Q., Wang R., Xu Y., Cai G. The Critical Role of Tumor Size in Predicting Prognosis for T1 Colon Cancer // *Oncologist.* – 2020. – Vol. 25. – P. 244-251. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0469>
9. Li X., Zhu X., Wang Y., Wang R., Wang L., Zhu M.L., Zheng L. Prognostic value and association of Lauren classification with VEGF and VEGFR-2 expression in gastric cancer // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 18. – P. 4891-4899. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10820>
10. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F., Shyr Y.M., Huang K.H. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer // *Pathol. Oncol. Res.* – 2016. – Vol. 22. – P. 197-202. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9996-6>
11. Díaz Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L., García Gómez de las Heras S., Fernández Aceñero M.J. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? // *Histol. Histopathol.* – 2021. – Vol. 36. – P. 587-613. <https://doi.org/10.14670/HH-18-309>
12. Choi J.K., Park Y.S., Jung D.H., Son S.Y., Ahn S.H., Park D.J., Kim H.H. Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Lauren Classification System of Gastric Cancer // *J. Gastric Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 183-190. <https://doi.org/10.5230/jgc.2015.15.3.183>
13. Zhao L.Y., Wang J.J., Zhao Y.L., Chen X.Z., Yang K., Chen X.L., Zhang W.H., Liu K., Song X.H., Zheng J.B., Zhou Z.G., Yu P.W., Li Y., Hu J.K. Superiority of Tumor Location-Modified Lauren Classification System for Gastric Cancer: A Multi-Institutional Validation Analysis // *Ann Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 3257-3263. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6654-8>
14. Jiménez Fonseca P., Carmona-Bayonas A., Hernández R., Custodio A., Cano J.M., Lacalle A., Echavarría I., Macías I., Mangas M., Visa L. et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 117. – P. 775-782. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.245>
15. Lee J.H., Chang K.K., Yoon C., Tang L.H., Strong V.E., Yoon S.S. Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated with Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 267. – P. 105-113. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002040>
16. Pernot S., Terme M., Radosevic-Robin N., Castan F., Badoual C., Marcheteau E., Penault-Llorca F., Bouche O., Bennouna J., Francois E., Ghiringhelli F., De La Fouchardiere C., Samalin E., Baptiste Bachet J., Borg C., Boige V., Voron T., Stanbury T., Tartour E., Gourgou S., Malka D., Taieb J. Infiltrating and peripheral immune cell analysis in advanced gastric cancer according to the Lauren classification and its prognostic significance // *Gastric Cancer.* – 2020. – Vol. 23. – P. 73-81. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00983-3>
17. Bringeland E.A., Wasmuth H.H., Mjones P., Myklebust T.Å., Grønbech J.E. A population-based study on incidence rates, Lauren distribution, stage distribution, treatment, and long-term outcomes for gastric adenocarcinoma in Central Norway 2001-2011 // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56. – P. 39-45. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1227086>
18. Cheng H.F., Huang K.H., Chen M.H., Fang W.L., Lin C.H., Chao Y., Lo S.S., Li A.F.Y., Wu C.W., Shyr Y.M. The clinicopathological characteristics and genetic alterations of gastric cancer patients according to the Lauren classification // *Int. Surg.* – 2020. – Vol. 12. – P. 18137-18150. <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-20-00022.1>
19. Inoue M. Changing epidemiology of *Helicobacter pylori* in Japan // *Gastric Cancer.* – 2017. – Vol. 20(Suppl. 1). – P. 3-7. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0658-5>
20. Li X., Zhu X., Wang Y., Wang R., Wang L., Zhu M.L., Zheng L. Prognostic value and association of Lauren classification with VEGF and VEGFR-2 expression in gastric cancer // *Oncol. Lett.* – 2019. – Vol. 18. – P. 4891-4899. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10820>
21. Chen Y.C., Fang W.L., Wang R.F., Liu C.A., Yang M.H., Lo S.S., Wu C.W., Li A.F.Y. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer // *Pathol. Oncol. Res.* – 2016. – Vol. 22. – P. 197-202. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9996-6>
22. Díaz Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L., García Gómez de las Heras S., Fernández Aceñero M.J. Is there still a place for conventional histopathology in the age of molecular medicine? // *Histol. Histopathol.* – 2021. – Vol. 36 (6). – P. 587-613. <https://doi.org/10.14670/HH-18-309>
23. Díaz Del Arco C., Estrada Muñoz L., Ortega Medina L., García Gómez de las Heras S., Fernández Aceñero M.J. Clinicopathological differences, risk factors and prognostic scores for western patients with intestinal and diffuse-type gastric cancer // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2022. – Vol. 14 (6). – P. 1162-1174. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i6.1162>
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. 5th ed. – Lyon: IARC, 2019. – P. 85-106. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours>
25. Chu M.P., Hecht J.R., Slamon D.J., Hochster H.S., Ilson D.H., Enzinger P.C., Schwartz G.L., Smith D.R., Kelsen D.H., Mayer R.J., Bendell J.C. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: Secondary analysis of the TRIO-013/LOGIC randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3 (6). – P. 767-773. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3358>
26. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., Prenen H., Moehler M. Gastric cancer // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10060). – P. 2654-2664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30354-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30354-3)
27. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V., Eveno C., Bakrin N., Glehen O., Brouquet A., Goéré D., de Chaisemartin C., Karoui M., Dumont F., Collet D., Mariette C. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (23). – P. 2028-2040. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.01688>
28. Zhang C.D., Shen M.Y., Zhang J.K., Xu N., Jiang H.Y., Wang J.B., Lin J.X., Lu J., Cao L.L., Lin M., Tu R.H., Huang Z.N., Xie J.W., Li P., Zheng C.H., Huang C.M. Prognostic significance of distal subtotal gastrectomy with standard D2 and extended D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. no. 17273. <https://doi.org/10.1038/srep17273>
29. Feng F., Liu J., Wang F., Zheng G., Wang Q., Liu S., Xu G., Guo M., Lian X., Zhang H. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – Art. no. 865. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4780-0>
30. Jiang Y., Li T., Liang X., Hu Y., Jiang L., Li Y., Wang X., Li J., Wang G., Zhou Z., Wang X., Yu J. Association of adjuvant chemotherapy with survival in patients with stage II or III gastric cancer // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152 (7). – Art. no. e171087. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1087>

31. Horiuchi Y., Fujisaki J., Yamamoto N., Ishizuka N., Ishiyama A., Yoshio T., Hirasawa T., Yamamoto Y., Nagahama M., Takahashi S., Tsuchida T. Mixed poorly differentiated adenocarcinoma in undifferentiated-type early gastric cancer predicts endoscopic noncurative resection // *Gastric Cancer*. – 2018. – Vol. 21 (4). – P. 689–695. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0788-4>

32. Choi I.J., Kim C.G., Lee J.Y., Kim Y.I., Kook M.C., Park B., Lee J.M., Kim T.J., Jin E.H., Park Y.S., Ryu K.W., Cho S.J., Yook J.H., Kim S., Kim B.S. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382 (5). – P. 427–436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>

33. Ajani J.A., Lee J., Sano T., Janjigian Y.Y., Fan D., Song S. Gastric adenocarcinoma // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2017. – Vol. 3. – Art. no. 17036. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>

34. Shoji Y., Nunobe S., Ida S., Makuuchi R., Ohashi M., Sano T., Hiki N. Surgical outcomes and risk assessment for anastomotic complications after laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for upper-third gastric cancer // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22 (5). – P. 1036–1043. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00940-0>

35. Rosa F., Quero G., Fiorillo C., Cina G., Tortorelli L., Papa V., Tringali A., Ricci R., Alfieri S., Doglietto G.B., Marchegiani F., Grieco M., D'Ugo D., Biondi A. Total vs proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach: A propensity-score-matched analysis of a multicenter western experience (On behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer-IGRCG) // *Gastric Cancer*. – 2018. – Vol. 21 (5). – P. 845–852. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0804-3>

АНДАТПА

АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДА LAUREN КЛАССИФИКАЦИЯСЫНЫҢ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ ЖӘНЕ ӨМІР СҮРУ ТАЛДАУЫ

С.Ж. Ахметова¹, А.Б. Тулаева¹, Т.Ә. Нұрұлла¹, Н.К. Азбергенов¹, Н.М. Кереева¹,
Ж.Е. Көмекбай¹, Е.Ж. Курмамбаев¹, Г.Ж. Ессылтанова¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Асқазан обырын диагностикалау үшін қолданылатын көптеген патогистологиялық классификациялық жүйелер бар. Бірқатар зерттеулерде асқазан рагының патогистологиялық сипаттамалары мен науқастардың әртүрлі аспектілері, сондай-ақ аурудың ағымына және оның болжамына әсер ететін факторлар арасындағы өзара байланыс зерттелді. Lauren жіктеу жүйесі асқазан ісіктерінің клиникалық, гистологиялық және молекулалық сипаттамаларына негізделген және асқазан ісіктерін жіктеудің қолжетімді және кеңінен қолданылатын әдісі болып қала береді. Осы мақалада асқазан обырын (АО) үшін Lauren патогистологиялық классификациясының статистикалық анализі мен прогностикалық маңызы, сондай-ақ осы аурумен ауыратын науқастардың жалпы өмір сүруін болжау үшін ең маңызды классификацияны анықтау ұсынылған.

Зерттеу мақсаты – асқазан рагының клиникалық-патологиялық сипаттамасын Lauren классификациясы бойынша зерттеуге және асқазан обырын бар науқастардың жалпы өмір сүруін болжауға бағытталған.

Әдістері: Осы ретроспективті когорттық зерттеуде Қазақстан Республикасының 2022 жылғы 21 қарашадағы № 174 онкологиялық науқастарды диагностикалау және емдеу хаттамасына сәйкес хирургиялық ем тағайындалған кез келген дәрежедегі асқазан обыры жаңадан анықталған 18 жасан асқан және одан жоғары 161 науқастың деректері мультидисциплинарлық топта зерттеліп, талқыланды. Есептеу үшін SPSS.v.25 бағдарламасы қолданылды. Категориялық деректер Пирсон χ^2 тесті арқылы бағаланды.

Зерттеу КеАҚ Марата Оспанов атындағы БҚМУ медицина орталығы базасында 2020 жылдың 01 айынан 2024 жылдың 08 айына дейінгі патоморфологиялық сипаттама негізінде жүргізілді.

Нәтижелері: Асқазан обырының 161 жағдайын талдау Lauren классификациясының аурудың клиникалық-патологиялық сипаттамаларымен және науқастардың жалпы өмір сүруімен статистикалық маңызды өзара байланысты растайтынын көрсетті. Диффузды рак түрі агрессивті ағыммен және нашар болжаммен байланысты болды. Ішек түрі көбінесе қолайлы прогностикалық белгілері бар науқастарда кездеседі. Пирсон χ^2 критерийін қолдану арқылы статистикалық оңдеу Lauren типіне байланысты өмір сүру бойынша топтар арасында сенімді айырмашылықтарды көрсетті.

Қорытынды: Lauren бойынша асқазан обырын классификациялау науқастарды прогностикалық стратификациялау үшін клиникалық маңызды және сенімді құрал болып қала береді. Lauren бойынша ісік түрі процестің агрессивтілігін және болжамды бағалауға мүмкіндік береді, бұл терапияны негізделген таңдау мен жекелендірілген тәсілді қамтамасыз етеді.

Түйінді сөздер: асқазан обыры, Lauren классификациясы, жалпы өмір сүру, болжам.

ABSTRACT

THE LAUREN CLASSIFICATION PROGNOSTIC VALUE AND SURVIVAL ANALYSIS IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

S.Zh. Akhmetova¹, A.B. Tulayeva¹, T.A. Nurulla¹, N.K. Azbergenov¹, N.M. Kereyeva¹,
Zh.E. Komekbay¹, E.Zh. Kurmambaev¹, G.Zh. Yessultanova¹

¹Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Numerous pathohistological classification systems are used to diagnose gastric cancer. Several studies have examined the relationship between the pathohistological characteristics of gastric cancer and various patient-related aspects, as well as factors influencing the course and prognosis of the disease. The Lauren classification system remains an accessible and widely used method for classifying gastric cancer, having been correlated with the clinical, histological, and molecular features of these tumors. This article presents a statistical analysis and evaluates the prognostic significance of the Lauren pathohistological classification system for gastric cancer, aiming to determine the most relevant classification for predicting overall survival in patients with this disease.

The study aimed to investigate the clinicopathological characteristics of gastric cancer based on the Lauren classification and to assess its value in predicting the overall survival of patients with gastric cancer.

Methods: In this retrospective cohort study, a multidisciplinary team reviewed and discussed the data of 161 patients with GC from Aktobe. All patients met the criteria of the diagnostic and treatment protocol for oncology patients in the Republic of Kazakhstan (Order No. 174, dated November 21, 2022) for surgical treatment and were newly diagnosed with gastric cancer at any stage, aged 18 years or older. Data analysis was performed using SPSS v.25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The Pearson chi-square test was used to analyze the association between the Lauren classification and clinicopathological factors. The study was conducted at the Medical Center of West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University based on pathomorphological reports collected from January 2020 to August 2024.

Results: In the analysis of 161 gastric cancer cases, the Lauren classification showed a statistically significant association with the clinicopathological characteristics of the disease and patients' overall survival. The diffuse type was associated with a more aggressive course and worse prognosis. The intestinal type was more frequently observed in patients with favorable prognostic features. Statistical analysis using the Pearson chi-square test revealed significant differences in survival rates between the Lauren subtypes.

Conclusion: The Lauren classification remains a clinically significant and reliable tool for the prognostic stratification of gastric cancer patients. According to Lauren, the tumor type enables the assessment of disease aggressiveness and prognosis, supporting informed therapeutic choices and a personalized approach to treatment.

Keywords: gastric cancer, Lauren classification, overall survival, 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 во взаимосвязи с классификацией Lauren».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Ахметова С.Ж., Тулаева А.Б.; научный дизайн – Тулаева А.Б., Нұрұлла Т.Ә.; исполнение заявленного научного исследования – все авторы; интерпретация заявленного научного исследования – Азбергенов Н.К., Кереева Н.М., Кемекбай Ж.Е., Ессылтанова Г.Ж.; создание научной статьи – Ахметова С.Ж., Тулаева А.Б., Нұрұлла Т.Ә., Курмамбаев Е.Ж.

Сведения об авторах:

Ахметова С.Ж. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77755696072, e-mail: saule_7018@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6508-7790;

Тулаева А.Б. – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77016599861, e-mail: dekart_85@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7149-0121;

Нұрұлла Т.Ә. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77022862873, e-mail: talshynurulla@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-7963-8298;

Азбергенов Н.К. – м.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77471023135, e-mail: dr.pathologist@mail.ru, ORCID: 0009-0001-6328-3883;

Кереева Н.М. – к.м.н., доцент кафедры онкологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77014536721, e-mail: nrgj230777@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6205-4029;

Кемекбай Ж.Е. – к.м.н., руководитель кафедры гистологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77012430772, e-mail: zhanat.ru@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1075-5680;

Курмамбаев Е.Ж. – PhD, врач-эндоскопист МЦ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77089580262, e-mail: aaa.hhhh.1991@bk.ru, ORCID: 0009-0002-6829-7982;

Ессылтанова Г.Ж. – PhD докторант 1 года обучения, ассистент кафедры гистологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77021064418, e-mail: zhumagaliyevna@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3485-1968.

Адрес для корреспонденции: Нұрұлла Т.Ә., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.