

**Министерство здравоохранения Республики Казахстан  
Некоммерческое акционерное общество  
«Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата  
Оспанова»**

А.Б.Туляева, Е.М.Изтлеуов, Е.Ж.Бекмухамбетов,  
А.К.Койшыбаев, А.К.Шотпакова

**Основные диагностические ценности использования  
классификации рака желудка по Lauren**

Методическая рекомендация

Актобе  
2023

**УДК 616.33-006.6(076)**  
**МРНТИ 76.29.49**  
**ISBN 978-601-7650-62-9**

А.Б.Туляева. Основные диагностические ценности использования классификации рака желудка по Lauren. Методическая рекомендация / НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, - Актобе, 2023, с 35

**Авторы:**

Туляева А.Б. – PhD докторант, ассистент кафедры онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

Изтлеуов Е.М. – кандидат медицинских наук, руководитель Медицинского Центра НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

Бекмухамбетов Е.Ж. – д.м.н. профессор, руководитель Объединение индивидуальных предпринимателей и юридических лиц «Национальная палата здравоохранения»

Койшыбаев А.К. - кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель кафедры онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

Шотпакова А.К.- ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ЗКМУ им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

**Рецензенты:**

1.Бегунов В.В.– к.м.н., координатор онкологической службы МЦ НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова.Актобе.

2. Кузденбаев М.С.-к.м.н.,врач онколог высшей категорий, ТОО Медицинский центр «INTERTEACH», г.Актобе.

Методическая рекомендация посвящена вопросам макроскопической, гистологической и генетической классификации рака желудка. Основной акцент методической рекомендации сделан на современных позициях онкологии в использовании классификации Lauren, её диагностической ценности и результативности. Рекомендуются для студентов медицинских вузов, интернов и резидентов по направлению онкология, химиотерапевтов, врачей онкологов.

© А.Б.Туляева, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Перечень сокращений.....	1
2. Глоссарий.....	2
3. Введение.....	3
4. ГЛАВА 1. Современные позиции этиологических факторов рака желудка.....	4
5. ГЛАВА 2. Виды классификации рака желудка, их преимущества и недостатки.....	5
6. ГЛАВА3. Классификация рака желудка по LOUREN.....	13
7. ГЛАВА 4. Результаты собственного исследования с применением классификации Louren.....	19
8. Заключение.....	30
9. Список использованных источников.....	31

## **Перечень сокращений**

**HDGC -Наследственный диффузный рак желудка**

**TOGGA -Атлас раковых геном**

**AJCC- Американский объединённый комитет по раку**

**WHO -Всемирная организация здравоохранения**

**TNM -Международная классификация стадий злокачественных новообразований.**

**ОР-Относительный риск**

## ГЛОССАРИЙ

**Анализ выживаемости** - главный метод определения ценности, эффективности результата лечения, использования современных диагностических процедур и биомаркеров для прогноза.

**Однолетняя и пятилетняя выживаемость** – продолжительность жизни пациентов прогноз выживаемости, выраженный в процентах.

**Медиана выживаемости** (mediansurvival) – это мера того, как долго пациенты будут жить с определённой болезнью или после лечения. Вероятность остаться в живых свыше срока медианной выживаемости составляет 50%

## Введение

Рак желудка (РЖ) остаётся глобальной проблемой онкологии во всем мире, занимая пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности в мире. Только за 2020 год по оценкам экспертов 769 000 смертей пришлось на рак желудка (что соответствует одной из каждых 13 смертей в мире). У мужчин это наиболее часто диагностируемый рак, приводящий к высокой смертности в сравнении с женщинами [1]. В число десяти стран с самым высоким уровнем заболеваемости раком желудка на 2020 год входят Монголия, Япония, Южная Корея, Таджикистан, Китай, Кыргызстан, Кабо-Верде, Бутан, Иран и Казахстан [2]. В западных странах более половины пациентов с РЖ диагностируются на поздних стадиях, а 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 20-30%.

В Казахстане ежегодно регистрируется около 36 тысяч новых случаев рака. На учете состоят около 190 тысяч казахстанцев. Каждый год от онкозаболеваний умирает около 14 тысяч человек. Самыми распространенными видами рака в Казахстане являются рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, рак шейки матки и колоректальный рак [3]. В структуре смертности на первом месте рак легкого - 16,4%, на втором - рак желудка - 11,5%, на третьем - колоректальный рак - 10,7% и рак молочной железы - 7,8%. Ранняя диагностика онкологических заболеваний 0-I стадий за 2020 год составила 25,5% в общей структуре новых случаев ЗН. Пятилетняя выживаемость по итогам 2020 года составила 54% (2019г. - 52,5%) [4].

К сожалению, Казахстан имеет высокие показатели, как выявления, так и смертности, в особенности среди мужского населения, поэтому это направление является глобальной медицинской проблемой нашей страны. На сегодняшний день используется в работе клинический протокол диагностики и лечения рак желудка №56 от 01.03.2019г. где представлены несколько видов классификаций рака желудка. Онкологи руководствуются в основном гистологической, макроскопической, международной TNM и клинической TNM классификациями [5].

Единственным методом лечения является хирургическое вмешательство, и, несмотря на последние достижения в области онкологической терапии, прогноз РЖ по-прежнему остается плохим. Основным прогностическим инструментом для категоризации пациентов и выбора лечения является классификация TNM, но ее ограничения все чаще признаются. Ранние рецидивы могут возникать на ранних стадиях заболевания, и у пациентов на одной и той же стадии наблюдаются неоднородные исходы. Таким образом, существует необходимость в улучшении стратификации РЖ и выявлении новых прогностических факторов, которые могут позволить нам отбирать группы населения, чувствительные к лекарственным средствам, уточнять группировку пациентов для клинических испытаний и открывать новые терапевтические мишени. Молекулярные классификации были разработаны, но они не были внедрены в клиническую практику. С другой стороны, гистологическая

оценка экономична и широкодоступна, и она по-прежнему остаётся основой в эпоху молекулярной медицины. Кроме того, гистологические особенности приобретают новую роль в качестве отражателей корреляции генотипа и фенотипа, и в настоящее время анализируется их потенциальное влияние на ведение пациентов.

В настоящей методической рекомендации мы предлагаем к рассмотрению использование классификации Lauren, которая имеет свои положительные стороны в диагностике и планировании тактики лечения рака желудка практикующими врачами онкологами.

## **ГЛАВА 1.Современные позиции этиологических факторов рака желудка.**

Рак желудка имеет многофакторную этиологию, с географической особенностью заболеванием [6], включающим как образ жизни, культуру питания, инфекцию *Helicobacterpylori* (*H.pylori*), алкоголь, табакокурения, высокое употребление солёной пищи, низкий социально-экономический статус, низкая физическая активность, ожирение, радиация, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и наследственная предрасположенность.

*H.pylori* является канцерогеном 1 типа с риском развития рака желудка, согласно результатам Международного агентства по изучению рака опубликованного в 1994 году [7]. На основании метаанализа когортных исследований риск рака желудка у людей с инфекцией *H.pylori* составлял 2,36 [8]. Хроническая или рецидивирующая инфекция *H.pylori* является основной причиной рака желудка; относительный риск оценивается в 2,7–3,8 для рака кардии и 1,1–11,1 для некардиального рака желудка [9]. Инфекция *H.pylori* связана с 592000 (63,4%) всех случаев рака желудка во всем мире [10]. Высокая распространенность *H.pylori* и небольшие международные различия позволяют предположить, что в этиологии рака желудка важны и другие факторы [11]. Основными факторами риска некардиального рака желудка являются инфекция *H.Pylori*, курение табака и диетические факторы, в то время как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и, возможно, курение табака играют важную роль в развитии рака кардиального отдела желудка [12].

Метаанализ рандомизированных исследований (все исследования проводились в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка, в основном в Азии) с общим числом участников 6695, наблюдаемых от 4 до 10 лет, показал, что риск развития рака желудка может быть снижен на 35%, при лечении *H.pylori* [13]. В дополнение к эндоскопическому и гистологическому наблюдению американские и европейские руководства рекомендуют эрадикацию *H.pylori* у всех лиц с атрофией и/или кишечной метаплазией, а также у всех лиц, являющихся ближайшими родственниками больных раком желудка [14]. Согласно Азиатско-тихоокеанскому консенсусу по раку желудка, популяционный скрининг и лечение *H.Pylori* инфекции рекомендуется в регионах, где ежегодная заболеваемость раком желудка превышает 20/100000 [15]. Эрадикация *H.pylori* может быть достигнута с помощью антибиотикотерапии; но лечение бессимптомных носителей нецелесообразно, так как во многих странах инфекционное бремя очень велико (например, более 75% взрослых людей, живущих в странах Африки к югу от Сахары, инфицированы *H.pylori*), а повторное заражение происходит относительно легко [16].



В то время как некоторые авторы считают, что диета не играет роли в этиологии рака желудка, Американское онкологическое общество утверждает, что копчености, солёная рыба и мясо, а также маринованные овощи представляют собой факторы риска развития рака желудка [17]. Некоторые бактерии, такие как *N. pylori*, могут превращать нитраты и нитриты (обычно встречающиеся в мясных продуктах) в вещества, вызывающие рак желудка у животных [18].

Корреляция между потреблением соли (с высоким содержанием соли, копченостей, соленой рыбы и мяса) и риском развития рака желудка была указана в нескольких эпидемиологических исследованиях [19]. Известно, что хлорид натрия усиливает гастроканцерогенез при использовании N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидина в эксперименте на крысах [20], а также в исследовании на людях [21].

Ожирение является основным фактором риска развития аденокарциномы кардии желудка. Согласно данным метаанализа Yang P, et al. 2009. Показал, что ожирение приводит к повышенному риску развития кардиального отдела рака желудка кардии, у пациентов с избыточным весом (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>): ОР 1,4, 95% ДИ 1,16–1,68. Также у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>): ОР 2,06, 95% ДИ 1,63–2,61 [22].

В когорте из 900 000 взрослых (404 576 мужчин и 495 477 женщин), у которых на момент включения не было диагностировано злокачественное новообразование, через 16 лет умерло 57 145 человек, при этом лица с наибольшим весом имели более высокий уровень смертности от злокачественных опухолей в целом: у мужчин на 52% выше, а у женщин на 62% выше, по сравнению с людьми с нормальной массой тела [23].

Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), особенно с затяжными формами, имели значительно повышенный риск рака кардиального отдела желудка, и в большинстве исследований отмечалось увеличение риска в 2-4 раза [24]. Одним из объяснений связи между ГЭРБ и кардиальным раком желудка является то, что ГЭРБ может вызывать метаплазию с потенциальным прогрессированием в аденокарциному [25]. С другой стороны, отсутствие связи между ГЭРБ и некардиальным раком желудка может быть объяснено, по крайней мере, частично, ассоциацией с атрофическим гастритом, который может быть связан со снижением секрета.

## **ГЛАВА 2. Виды классификации рака желудка, их преимущества и недостатки.**

**1.1. Анатомическая классификация:** Классификация опухолей на основе анатомического расположения важна, поскольку истинный рак желудка (некардиальный) и рак желудочно-пищеводного перехода (кардиальный) различаются по частоте, географическому распределению, причинам, клиническому течению заболевания и лечению.

**Классификация Зиверта:** Рак желудочно-пищеводного перехода широко классифицируется в соответствии с классификацией Siewert: при истинных карциномах кардии (тип Siewert II), эпицентр опухоли расположен на 1-2 см ниже желудочно-пищеводного перехода; при дистальной аденокарциноме пищевода (тип Siewert I) и субкардиальный рак желудка (тип Siewert III) эпицентры расположены по крайней мере на 1 см выше или по крайней мере на 2 см ниже желудочно-пищеводного соединения соответственно. Однако нет, данных исследования подтверждающие различия опухоли типа II и типа III по Зиверту биологически.

Однако, подверглась критике, поскольку она не содержит конкретных критериев для выявления аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода. Чтобы облегчить правильную классификацию опухолей, классификация TNM ввела упрощенные категории: если эпицентр опухоли находится в дистальном отделе пищевода, желудочно-пищеводном соединении или в проксимальном 5 см желудка, при этом опухолевая масса распространяется в желудочно-пищеводное соединение или дистальный отдел пищевода, она классифицируется как карцинома пищевода.; если эпицентр находится в пределах 5 см от желудочно-пищеводного перехода, но опухоль не распространяется на желудочно-пищеводный переход или пищевод, или если эпицентр находится более чем на 5 см дистальнее желудочно-пищеводного перехода, опухоль классифицируется как карцинома желудка.

**1.2. Гистологическая классификация:** Большинство видов рака желудка представляют собой аденокарциномы желудка, но они очень гетерогенны в отношении архитектуры и роста, дифференцировки клеток, гистогенеза и молекулярного патогенеза. Это разнообразие частично объясняет разнообразие схем гистопатологической классификации.

## **2.4 Дифференцировка опухолей (Клиническое описание):**

Большинство всех видов рака желудка (приблизительно 90%) являются аденокарциномами, в то время как другие типы (включая лимфому, саркому, нейроэндокринные опухоли) встречаются редко [28].

Аденокарциномы классифицируются на степени железистой дифференцировки опухоли, то есть структурной схожести опухоли из исходной ткани.

- Оценка X не может быть оценена.
- Хорошо дифференцированная степень 1 (более 95% опухоли состоит из желез).
- Умеренно дифференцированная степень 2 (50-95% опухоли состоит из желез).
- Плохо дифференцированная 3-я степень (49% или менее опухоли состоят из желез).

Тубулярные аденокарциномы обычно не классифицируются, но являются высокодифференцированными и соответствуют 1-й степени. Перстневидно клеточный рак обычно не классифицируется, но является низкодифференцированным и соответствует 3-й степени. Мелкоклеточный рак и недифференцированный рак обычно не классифицируются, но являются недифференцированными опухолями и соответствуют 4-й степени [29].

## **2.5 Гистотипы: Макроскопическая классификация (Борман):**

Аденокарцинома составляет более 95% всех злокачественных новообразований желудка, и обычно термин "рак желудка" относится к аденокарциноме желудка. Хотя в слизистой оболочке желудка не обнаружено нормальной лимфоидной ткани, желудок является наиболее распространенным местом для лимфом желудочно-кишечного тракта. Другие злокачественные опухоли включают плоскоклеточный рак, аденокантому, карциноидные опухоли и лейомиосаркому. Злокачественные опухоли желудка могут быть классифицированы на основе общих морфологических и гистопатологических признаков. Макроскопически наиболее широко используемой системой классификации является система Бормана [30]. Согласно этой классификации, появление рака желудка можно разделить на четыре типа:

- ✓ Полипоид I типа: хорошо очерченные полипоидные опухоли.
- ✓ Грибковый тип II: полиповидные опухоли с выраженной центральной инфильтрацией.
- ✓ Изъязвленный тип III: Изъязвленные опухоли с инфильтративными краями.
- ✓ Инфильтрация IV типа: пластический линит.

## **2.6 Классификация Всемирной организации здравоохранения WHO:**

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выпущенная в 2010 году, включает все типы опухоли желудка. Она является более подробной классификацией [31].

Аденокарциномы желудка делится:

1) папиллярную, 2) тубулярную, 3) муцинозную, 4) смешанная карцинома, диморфная опухоль относится к неопределенному типу в классификации Лаурена. В классификации ВОЗ наиболее распространенным типом рака желудка является тубулярная аденокарцинома, за которой следуют папиллярный и муцинозный типы. Перстневидно клеточная карцинома составляет примерно 10% случаев рака желудка и определяется наличием перстневидных клеток более чем в 50% опухоли [32].

Прогноз перстневидно клеточного рака является спорным. Большинство авторов описали худший прогноз для перстневидно клеточного по сравнению с другими подтипами рака желудка [33]. Недавние исследования показывают, что, напротив, перстневидно-клеточный рак желудка не отличается по прогнозу от других видов рака желудка [34]. В некоторых исследованиях, в котором использовалась предыдущая классификация ВОЗ, показало, что плохо дифференцированные и муцинозные аденокарциномы имеют худший прогноз, чем папиллярные и тубулярные подтипы. В том же исследовании ВОЗ классификация оказалась независимым прогностическим фактором [35].

Так же в исследовании Kawamura *et. al*, 2001. обнаружили плохой прогноз, связанный с муцинозной аденокарциномой, предполагая связь с запущенной стадией и метастатическим заболеванием. [36]

Классификация ВОЗ более широко используется для исследований редких типов рака желудка. При аденоклеточном раке желудка плохой прогноз и описан случай одновременной аденокарциномы желудка [37,38].

В исследовании Su *J.S. et. al*, 2013, у 182 пациентов с первичным поражением желудка гепатоидной аденокарциномы медиана выживаемости составила 13 месяцев, а у 63,9% были обнаружены метастазы в лимфатические узлы [39].

**2.7. Классификация Госоки (GOSEKI):** В 1992 году Госоки и др. [40] описали гистопатологическую классификацию, которая делит рак желудка на четыре группы, как представлено в рисунке №1. На 200 случаях аутопсии они выявили корреляцию подтипов с паттернами метастазирования и локального рецидива. Другие исследователи показали корреляцию классификации Госоки с классификациями Лоурена и ВОЗ, но наблюдался лишь умеренный уровень согласия между наблюдателями [41,42]. Независимое прогностическое значение Классификация Госоки впоследствии обсуждалась.

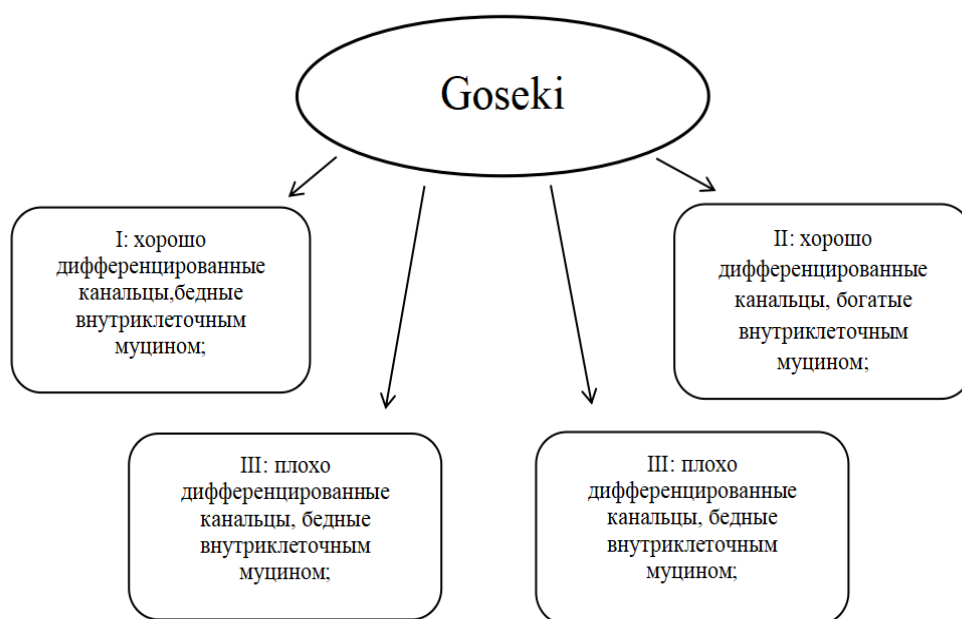


Рисунок №1 Классификация Goseki

Несмотря на некоторые исследования [43], Прогностическую значимость классификации Госеки не смогли подтвердить. Также не выявили корреляцию с ранее существовавшими гистопатологическими характеристиками, такими как UICC, классификации Лоурена и ВОЗ[44,45].

**2.8. Классификация Минг (MING).** Система классификации Ming основана на характере роста поражения и распознает два основных типа роста: экспансивный тип роста и инфильтративный тип роста [46]. В своей оригинальной работе Минг предположил, что экспансивный тип возникает на фоне кишечной метаплазии, тогда как инфильтрирующий тип возникает из определенных отдельных клеток. Хотя система классификации Ming была простой и клинически полезной, другие несколько последующие исследования не смогли подтвердить эту классификацию как независимый прогностический фактор[47,48].

### ГЛАВА 3. Классификация рака желудка по LOUREN

P.Louren с 1945 по 1965 годы проанализировав морфологическую картину у 1344 пациентов с раком желудка, составила классификацию разделив на два типа соответственно с точки зрения морфологической особенности. Лорен подразделяет рак желудка на диффузный и кишечный тип [49]. Между двумя типами рака желудка были отмечены отчетливые клинические и патологические различия.





Рисунок №2 Кишечный тип РЖ (Макроскопическая форма)



Рисунок №3 Диффузный тип РЖ (Макроскопическая форма)



Диффузный тип встречается во всех возрастных группах с равным распределением по полу, в отличие от кишечного типа, который преобладает у мужчин и пожилых людей. Диффузный тип поражает корпус или весь желудок, в то время как кишечный тип встречается преимущественно в антральном отделе.

Кроме того, диффузный тип имеет большую тенденцию вторгаться в стенке желудка (что приводит к пластике линита) и к метастазированию, а также к более быстрому прогрессированию заболевания и худшему прогнозу. Хотя оба подтипа связаны с инфекцией *H. pylori*, кишечный тип подвергается каскаду атрофического гастрита / кишечная метаплазия переходит в дисплазию, затем в аденокарциному, в то время как диффузном типе каскад Корея не прослеживается [50].

Диффузный тип рак желудка имеет наследственную предрасположенность (HDGC). HDGC является аутосомно-доминантным заболеванием с высокой пенетрантностью. Приблизительно 30% людей с HDGC имеют зародышевую мутацию в гене супрессора опухоли E-cadherin или CDH1 [51]. Инактивация второй аллели E-кадгерина посредством мутации, метилирования и потери гетерозиготности в конечном итоге вызывает развитие рака желудка [52,53].

Согласно классификации Лоурена, карциномы желудка подразделяются на два основных гистологических типа, диффузные и кишечные, в дополнение к смешанным и неопределенным типам. Диффузные карциномы плохо поддаются лечению дифференцированные и состоят из одиночных или плохо сцепленных опухолевых клеток при отсутствии образования желез. Напротив, карциномы кишечника в основном хорошо или умеренно дифференцированы и образуют железистые структуры, напоминающие колоректальные аденокарциномы, что объясняет название подтипа.

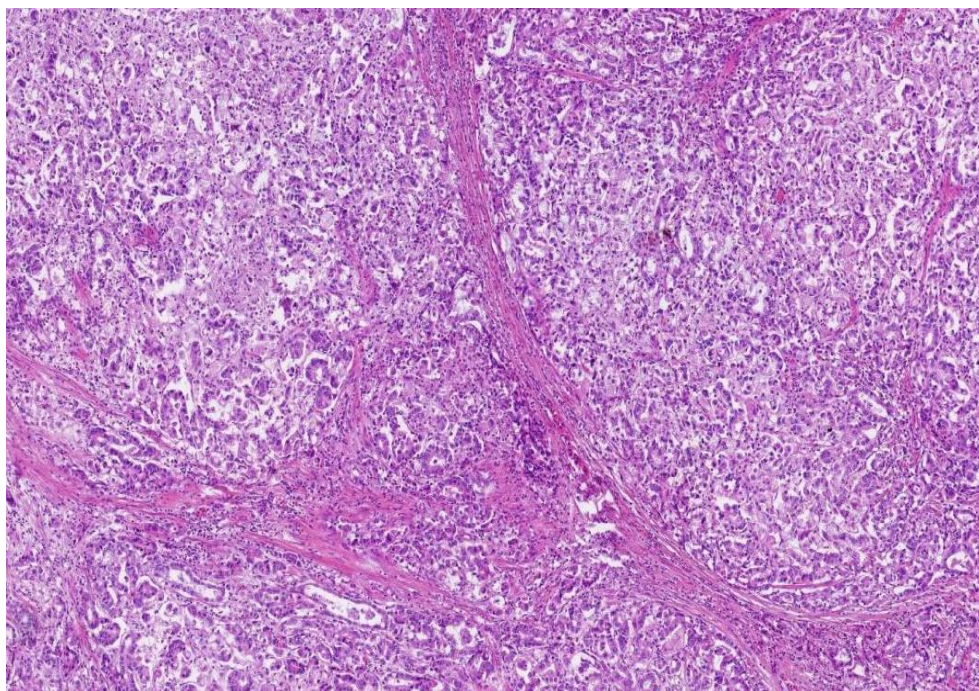


Рисунок №4 Гематоксилин эозин x200. Ткань желудка. (Диффузный тип РЖ)

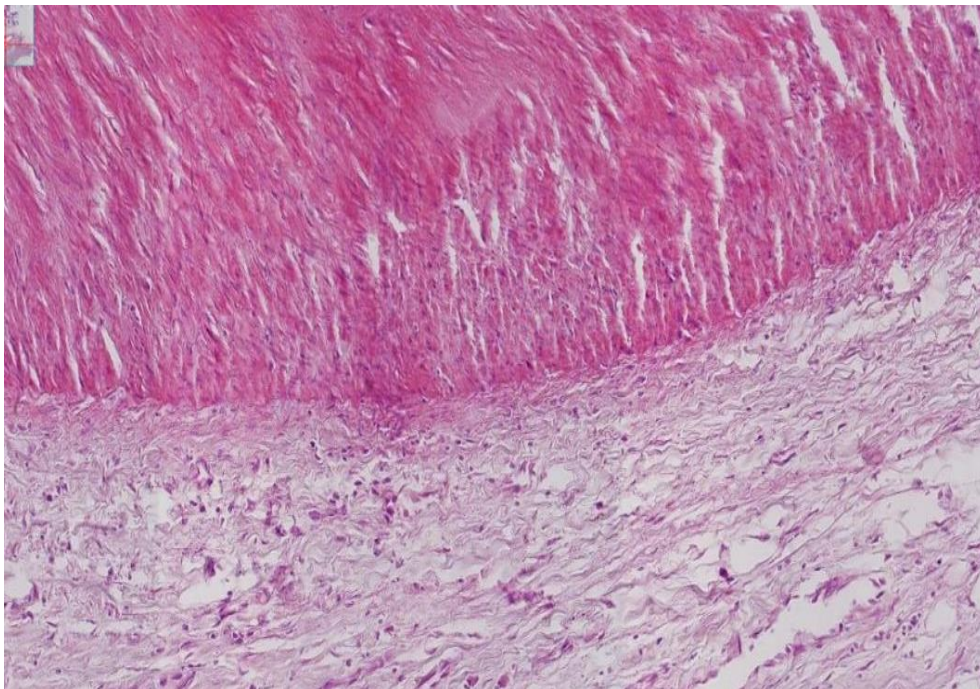


Рисунок №5 Гематоксилин эозин x200. Ткань желудка. (Кишечный тип РЖ)

Было предпринято много попыток классифицировать рак желудка в соответствии с его патогистологическими характеристиками. Но никто не смог, превзойти классификационную систему Лоурена, созданную в 1965 году. Что свою очередь свидетельствует о сложности патогистологических характеристик рака желудка. Последние достижения в молекулярной генетике, позволяет нам также проводит биомаркеров желудка на основании ДНК и РНК[54,55].

**Молекулярная классификация.** Молекулярный Исследовательская сеть CancerGenomeAtlas опубликовала результаты полного геномного профилирования 295 первичных аденокарцином желудка. С помощью сложного статистического анализа были выявлены четыре подгруппы опухолей: положительные на вирус Эпштейна-Барр (9%), микросателлитные нестабильные опухоли (22%), геномно-стабильные опухоли (20%) и хромосомно-нестабильные опухоли (50%). [58]



## Молекулярная характеристика РЖ

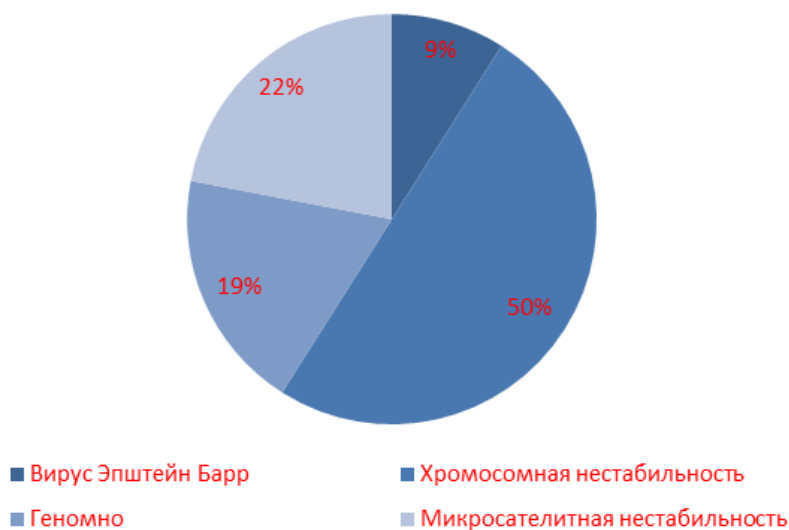


Рисунок №6 Молекулярная классификация рака желудка.

**Вирус Эпштейна-Барр (9% пациентов):** Характеризующийся положительностью ВЭБ, эти опухоли имели более высокую распространенность Гиперметилование промотора ДНК. ВЭБ - рак желудка в основном локализовался на дне желудка или тела (62%) [59].

**Геномностабильный (20% пациентов):** Эти опухоли были диагностированы в более раннем возрасте и коррелировали с диффузным типом Лоурена. Раковые опухоли РЖ часто обнаруживали мутации в генах, ответственных за клеточную адгезию, таких как RHOA, CDH1 и CLDN18/ARHGAP. Подтипы РЖ также проявляли повышенную экспрессию клеточной адгезии и путей, связанных с ангиогенезом [60].

**Хромосомная нестабильность (CIN 50% пациентов):** это характеризуется анеуплоидией ДНК, структурными изменениями хромосом (например, транслокациями) и мутациями в различных протоонкогенах и генах-супрессорах опухолей. Также он коррелировал с кишечным типом рж, с хорошим ответом на химиотерапию с применением цисплатина [61].

**Микросателлитная нестабильность(22% пациентов):** характеризовался нестабильностью генома из-за недостаточной системы восстановления несоответствия ДНК. Микросателлитный нестабильный рак желудка, вызванный гиперметилованием или мутациями, обычно представлял собой опухоли кишечного типа (классификация Лорена) с антральным расположением, чаще встречался у женщин и пациентов старшего возраста, с невосприимчивостью к фторурацилу [62].

Классификация карцином желудка, основанная на молекулярных подтипах, может быть использована в ближайшем будущем для определения прогноза и индивидуализации лечения.

#### **ГЛАВА 4. Результаты собственного исследования с применением классификации Louren**

Проведено ретроспективное исследование по анализу выживаемости РЖ по данным электронного регистра онкологических больных (ЭРОБ) за 2017-2022 гг. Медицинского Центра НАО Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова в городе Актобе.

**Критерий включения:** 1) Диагностика карциномы желудка в соответствии с Международной классификацией болезней Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ - МКБ С16). 2) Дата регистрации в ЭРОБ в период с января 2017 года по декабрь 2022 года.

**Критерии исключения:** 1) Морфологически установленный диагноз рака желудка до 2017 года.

2) Посмертно учтенные пациенты с раком желудка (выявленные на аутопсии).

3) Первично множественные синхронные и метакронные опухоли, включающие рак желудка.

Презентация данных: возраст, установление диагноза, рассчитано начиная от дня рождения до постановки диагноза, и было классифицировано как до 18-49, 50-59, 60<.

По этническому признаку все пациенты были разделены на казахов и другие. Морфологический тип разделен согласно классификации Лорена: Диффузный тип, Кишечный тип. К диффузному типу относятся: Низкодифференцированные раки, перстневидно-клеточный рак и недифференцированный рак. К кишечному типу относятся: Папиллярная аденокарцинома, тубулярная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, высоко- и средне дифференцированные аденокарциномы. К смешанному типу относятся - диморфные опухоли. Стадии рака желудка основывались на классификации TNMclassification 8 edition и кодировались от I до IV. По локализации, опухоли были разделены на кардиальную часть (С16.0-С16.1) и не кардиальный отдел рака желудка (С16.2-С16.8).

Учитывая, что мы использовали анонимные данные реестра, индивидуальное согласие участников не требовалось.

Дизайн и Протокол исследования были одобрены на заседании локальной биоэтической экспертной комиссии при НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова.

**Статистический анализ:** Клиника патологическая характеристика оценивалась с помощью непараметрического критерия Пирсон Х. 1-я годовичная и 5-я выживаемость рассчитывалась методом таблиц жизни по независимым переменным и сравнивалась с использованием тестов Уилкоксона-Гехана. Функции выживаемости строились по графику кривой выживаемости,

полученной по методу Каплана-Мейера, и сравнивались по независимым переменным с помощью логарифмических тестов, с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Расчеты проводились в программе SPSS.v.25.

**Результаты исследования:**

1. Клиника патологическая характеристика с применением классификации Лоурен:

**Пациенты в возрасте от 18 до 49 лет с РЖ**

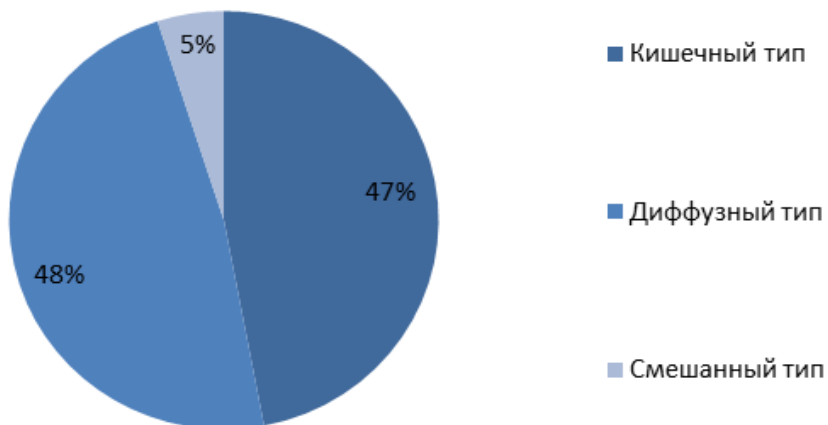


Рисунок №7- Лоурен по возрасту 18-49 лет

У пациентов в возрасте от 18 до 49 лет диффузный тип РЖ составил 48%, кишечный тип 47%, смешанный тип 5%.

**Пациенты в возрасте от 50 до 59 лет с РЖ**

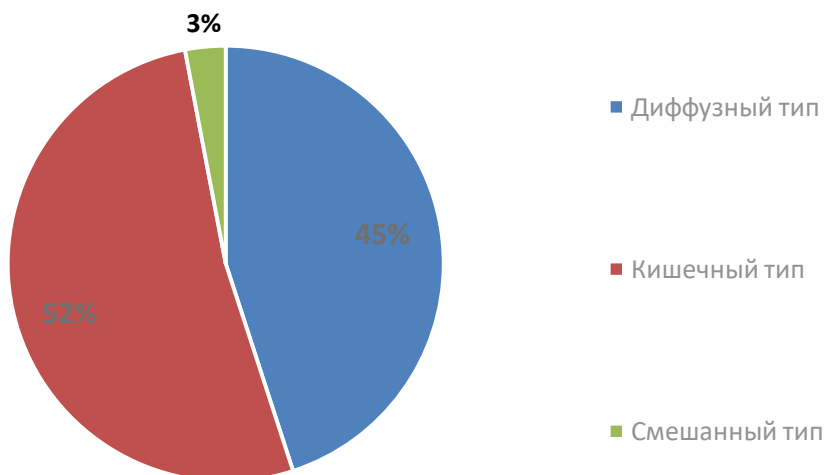


Рисунок №8 -Лоурен по возрасту 50-59 лет

У пациентов в возрасте от 50 до 59 лет диффузный тип составляет 45% когда кишечный тип выявлен больше 52%, смешанный тип составил 3%.

### Пациенты в возрасте старше 60 с РЖ

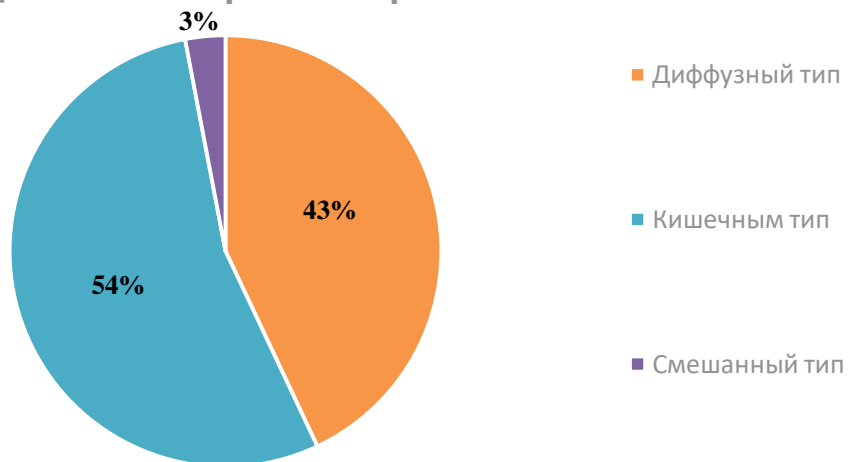


Рисунок №9 -Лоурен по возрасту 60 лет и старше

У пациентов в возрасте старше 60 Диффузный тип составил 43% по сравнению с кишечным типом 54%, смешанный тип РЖ составляет 3%.

Клинико-патоморфологическая характеристика всех возрастов имеет статистически незначимой связи  $p=0,669$ .

### Пациенты с РЖ I стадией

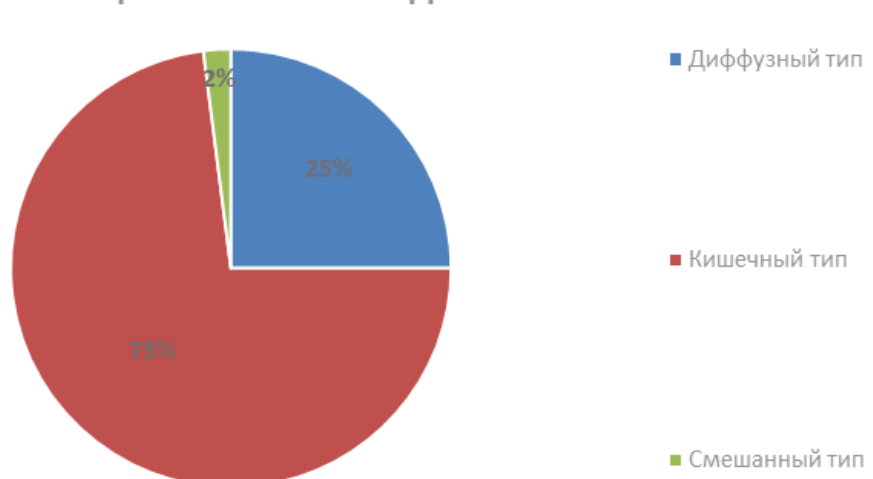
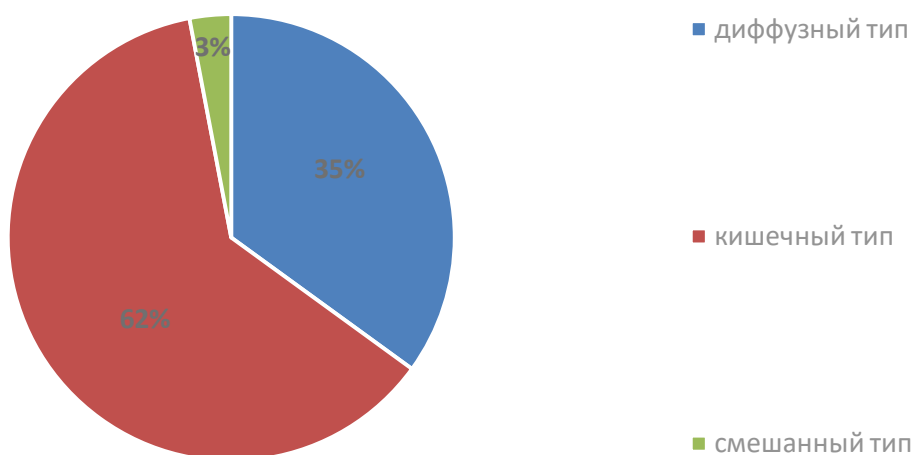


Рисунок №10 -Лоурен по 1 стадии

У пациентов с РЖ I стадией диффузный тип составил 25%, кишечный тип 73%, смешанный тип 2%.

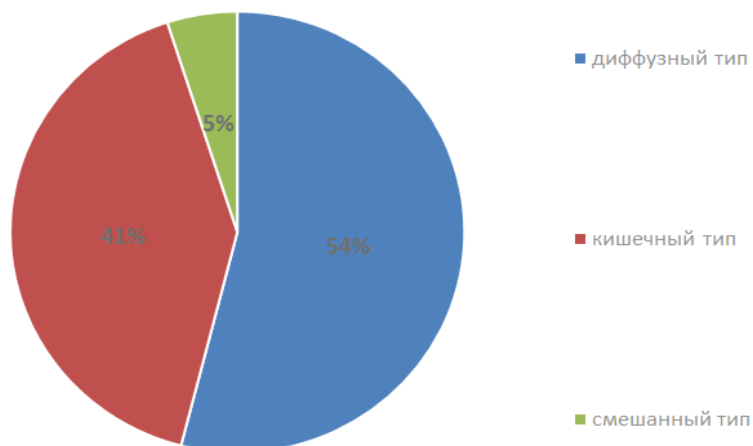
### Пациенты с РЖ II стадией



### Рисунок №11 - Лоурен по II стадии

У пациентов с РЖ II стадией диффузный тип составил 35%, кишечный тип 62%, смешанный тип 3%.

### Пациенты с РЖ III стадией



### Рисунок №12 – Лоурен по III стадии

У пациентов с РЖ III стадией диффузный тип РЖ составил 54%, кишечный тип 41%, смешанный тип 5%.



Рисунок №13-Лоурен по IV стадии

У пациентов с РЖ IV стадией диффузный тип составил 53%, кишечный тип 45%, смешанный тип 2%.

Клинико-патоморфологическая характеристика всех стадий имеет статистически значимой связи  $p=0,0002$ . Пациенты с диффузным типом РЖ обращались за медицинской помощью с запущёнными и местнораспространёнными формами рака желудка. Что и объясняет причину агрессивного молчаливого течения диффузного типа рака желудка.

**Пациенты с локализацией опухоли в кардиальном отделе РЖ**

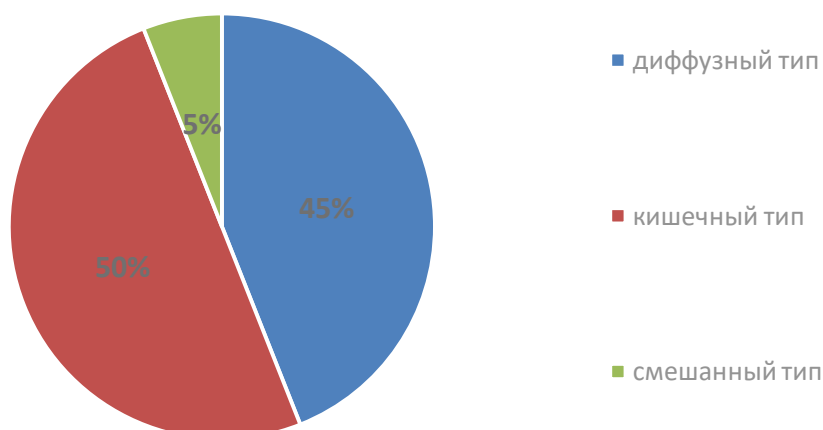


Рисунок №14-Лоурен по локализации опухоли(Кардиа)

У пациентов с локализацией опухоли в кардиальном отделе диффузный тип РЖ составил 45%, кишечный тип 50%, смешанный тип 5%.



Рисунок №15 - Лоурен по локализации опухоли (Некардия)

У пациентов с локализацией опухоли в некардиальном отделе: диффузный тип РЖ составил 44%, кишечный тип 55%, смешанный тип 1%.

Клинико-патоморфологическая характеристика в локализации опухоли имеет статистически значимой связи  $p=0,003$ .

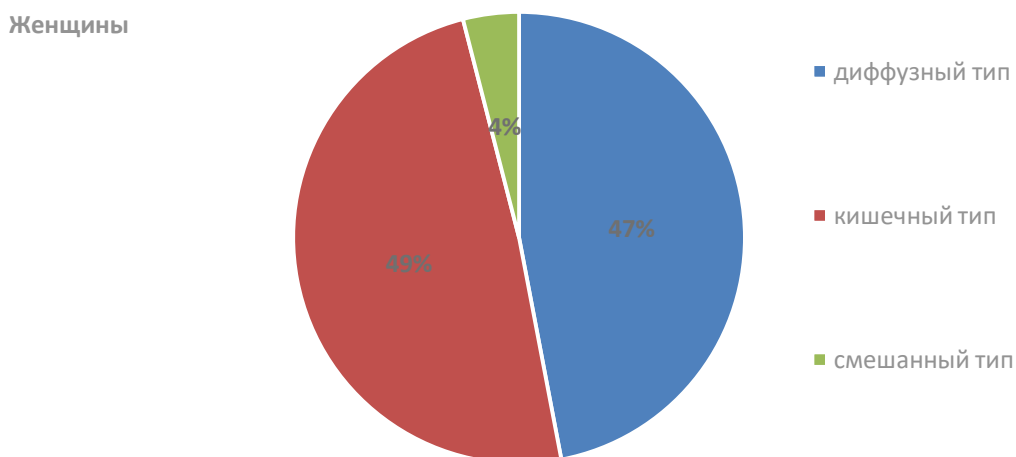


Рисунок №16 - Лоурен по полу женщины

В гендерном различии среди женщин: диффузный тип РЖ составил 47%, кишечный тип 49%, смешанный тип 4%.

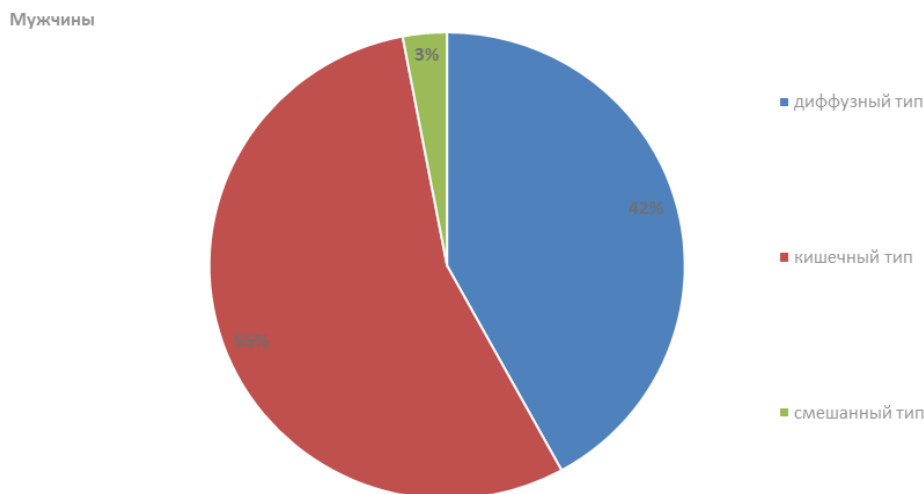


Рисунок №17 - Лоурен по полу мужчины

У мужчин: диффузный тип РЖ составил 42%, кишечный тип 55%, смешанный тип 3%.

Клинико-патоморфологическая характеристика в гендерном различии встречаемости опухоли имеет статистически незначимой связи  $p=0.2122$ .

**Одно- и пятилетняя выживаемость больных раком желудка в 2017-2022 годах в Актюбинской области (Западный Казахстан) с 95 % доверительными интервалами (ДИ).**

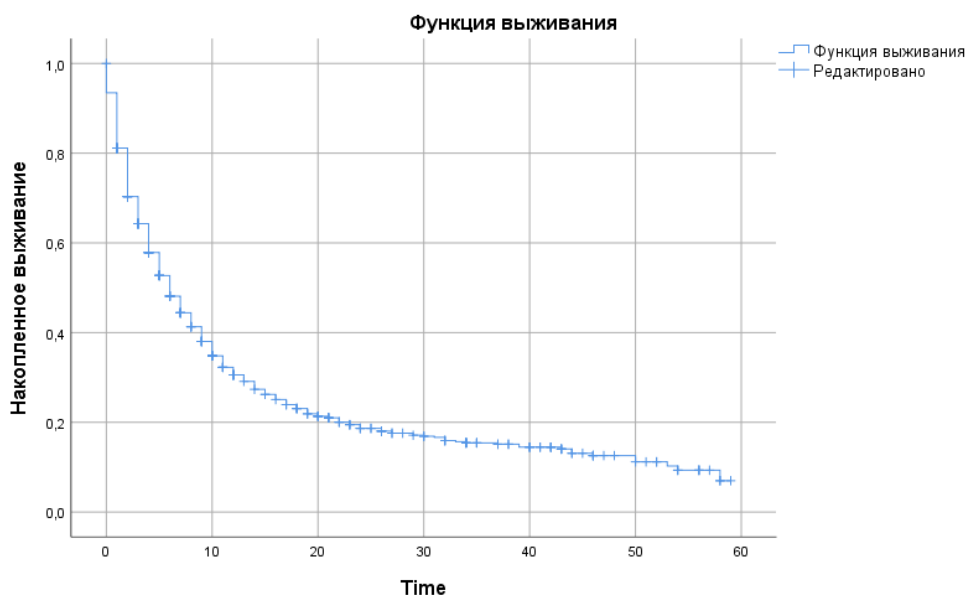


Рисунок №18 - Общая выживаемость пациентов с РЖ

Общее количество пациентов в нашем исследовании составила 827 пациентов с РЖ. На период исследования у 632 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 30% [95CI 0.28-0.32]. 5-



летняя выживаемость - 15% [95СІ 12.91-15.75]. Медиана выживаемости составила 6 месяцев.

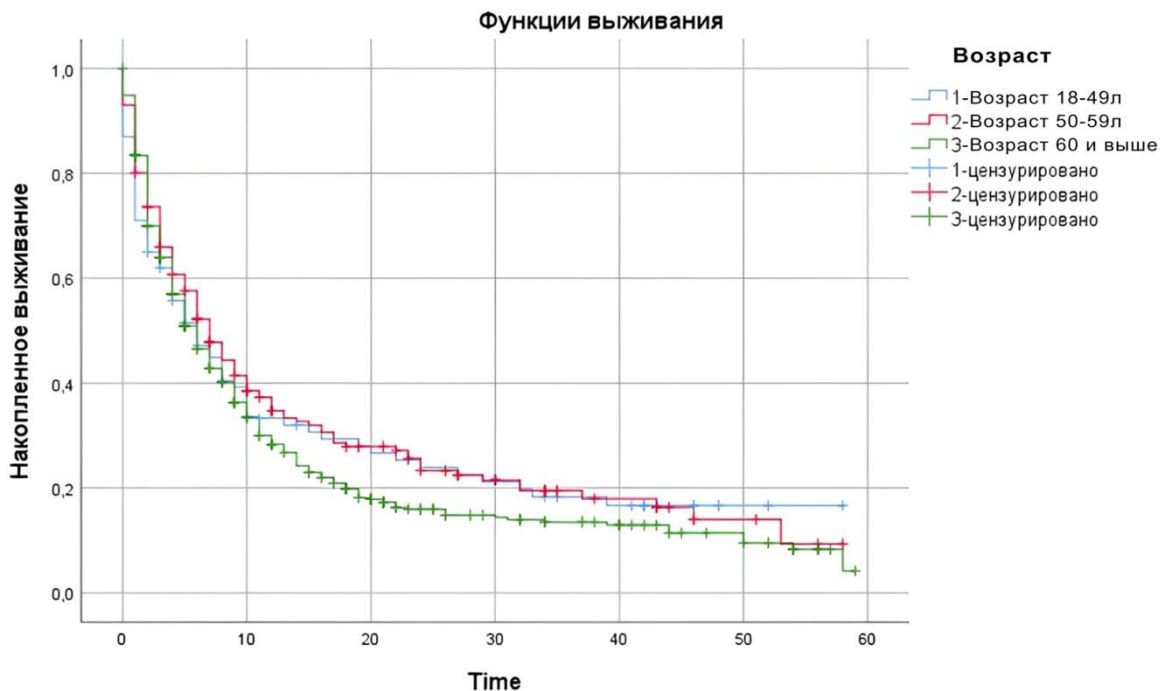


Рисунок №19 -Выживаемость по возрасту 18-49лет

В первой группе пациентов с 18до 49 лет: Общее количество составило 100 пациентов. На период исследования у 76 пациентов отмечался неблагоприятный исход.

Общая 1-годичная выживаемость составила 34% [95СІ 0.24-0.44]. 5-летняя выживаемость - 16% [95СІ 0.06-0.26]. Медиана выживаемости составила 9 месяцев.

Во второй группе пациентов в возрасте с 50-59 лет: Общее количество составило 201 пациентов. На период исследования у 148 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 37% [95СІ 0.29-0.46]. 5-летняя выживаемость - 11% [95СІ 0.05-0.17]. Медиана выживаемости составила 9,5 месяцев.

В третьей группе пациентов в возрасте с 60 лет и старше: Общее количество составило 525 пациентов. На период исследования у 407 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 32% [95СІ 0.28-0.36], 5-летняя выживаемость - 6 % [95СІ 0.02-0.10], медиана выживаемости составила 8,78 месяцев.

Отмечается низкая выживаемость у пациентов с 60 лет и старше по сравнению у пациентов трудоспособного возраста, но статистической связи не выявлено  $p=0,185$ .

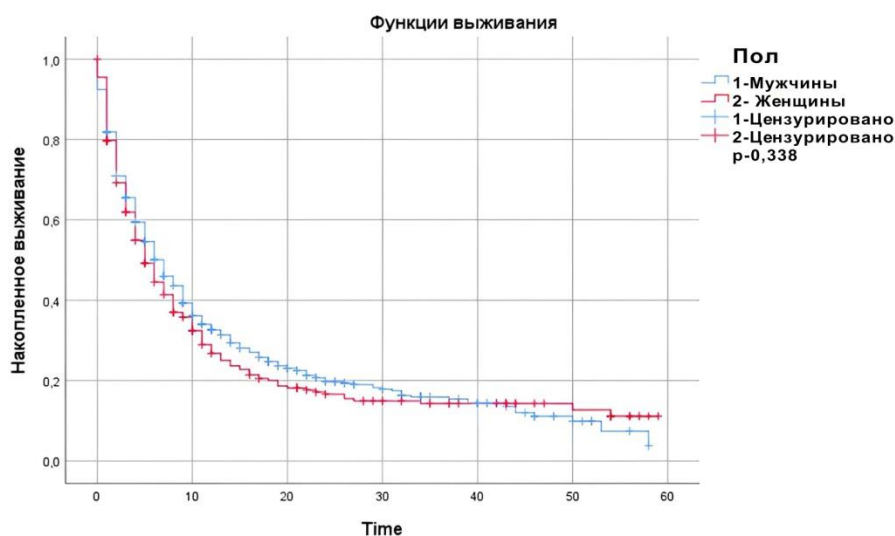


Рисунок №20 -Выживаемость по полу

По полу в группе у мужчин: Общее количество составило 516 пациентов. На период исследования у 369 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 36% [95СІ 0.32-0.40], 5-летняя выживаемость - 15% [95СІ 12.78-16.74], медиана выживаемости составила 7 месяцев.

Во второй группе у женщин: Общее количество составило 277 пациентов. На период исследования у 218 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 28% [95СІ 0.22-0.34], 5-летняя выживаемость - 14% [95СІ 11.30-16.08], медиана выживаемости составила 5 месяцев.

Отмечается низкая выживаемость у женщин по сравнению с мужчинами, но статистической связи не выявлено  $p=0,338$ .

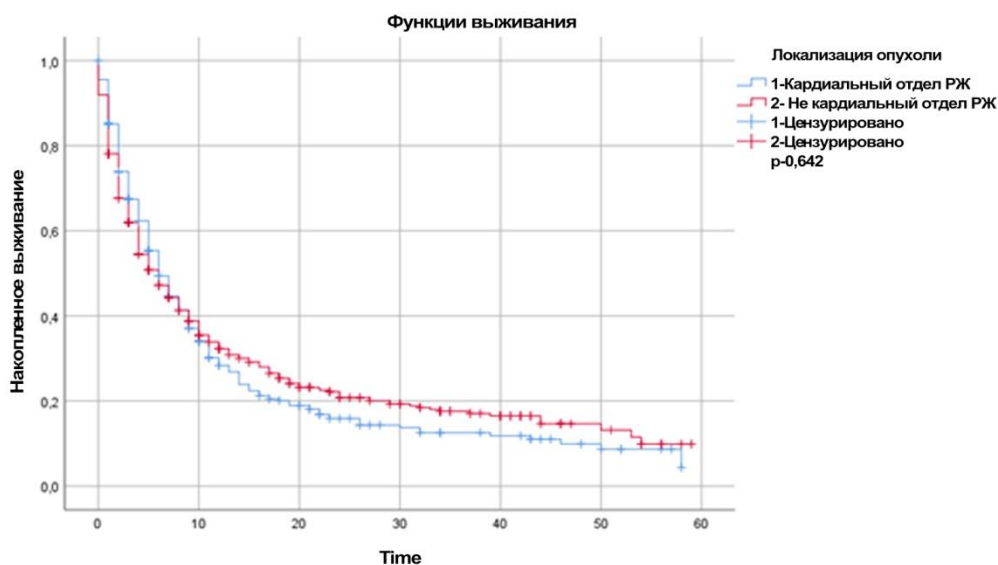


Рисунок №21 -Выживаемость по локализации

По локализацией опухоли у пациентов с кардиальном типом РЖ: Общее количество составило 344 пациентов. На период исследования у 251 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 33% [95СІ 0.27-0.399], 5-летняя выживаемость - 12% [95СІ 0.06-0.18] медиана выживаемости составила 8,99 месяцев.

Во второй группе среди пациентов с не кардиальном типом РЖ: Общее количество составило 449 пациентов. На период исследования у 336 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 33% [95СІ 0.29-0.37], 5-летняя выживаемость - 7% [95СІ 0.03-0.11], медиана выживаемости составила 8,96 месяцев.

По локализации опухоли одногодичная выживаемость одинаково составила 33%, тогда как 5-я выживаемость у пациентов с некардиальнотипа по сравнению с кардиальном типом, но статистический связи не выявлено  $p=0.642$ .

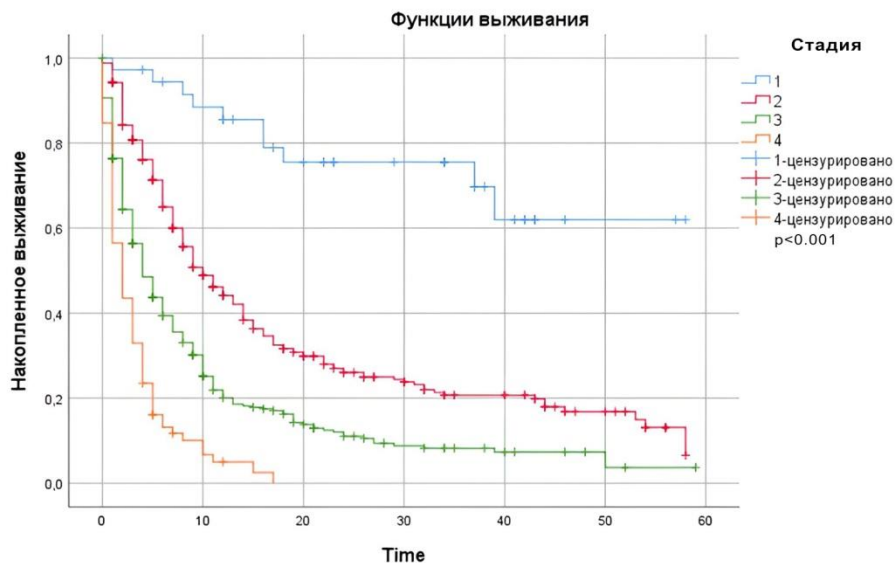


Рисунок №22 -Выживаемость по стадии

У пациентов с I стадии РЖ: Общее количество составило 36 пациентов. На период исследования у 10 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 85% [95СІ 0.79-0.91], 5-летняя выживаемость - 43% [95СІ 36.49-51.10], медиана выживаемости составила 19,1 месяцев.

У пациентов с II стадии РЖ: Общее количество составило 329 пациентов. На период исследования у 222 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 44% [95СІ 0.41-0.47], 5-летняя выживаемость - 19% [95СІ 16.61-21.50], медиана выживаемости составила 10 месяцев.

У пациентов с III стадии РЖ: Общее количество составило 352 пациентов. На период исследования у 295 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 20% [95СІ 0.17-0.22], 5-летняя выживаемость - 10% [95СІ 8.34-11.76], медиана выживаемости составила 4 месяцев.

У пациентов с IV стадии РЖ: Общее количество составило 85 пациентов. На период исследования у 80 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 5% [95СІ 0.02-0.07], 5-летняя выживаемость - 3% [95СІ 2.48-4.19], медиана выживаемости составила 2 месяцев.

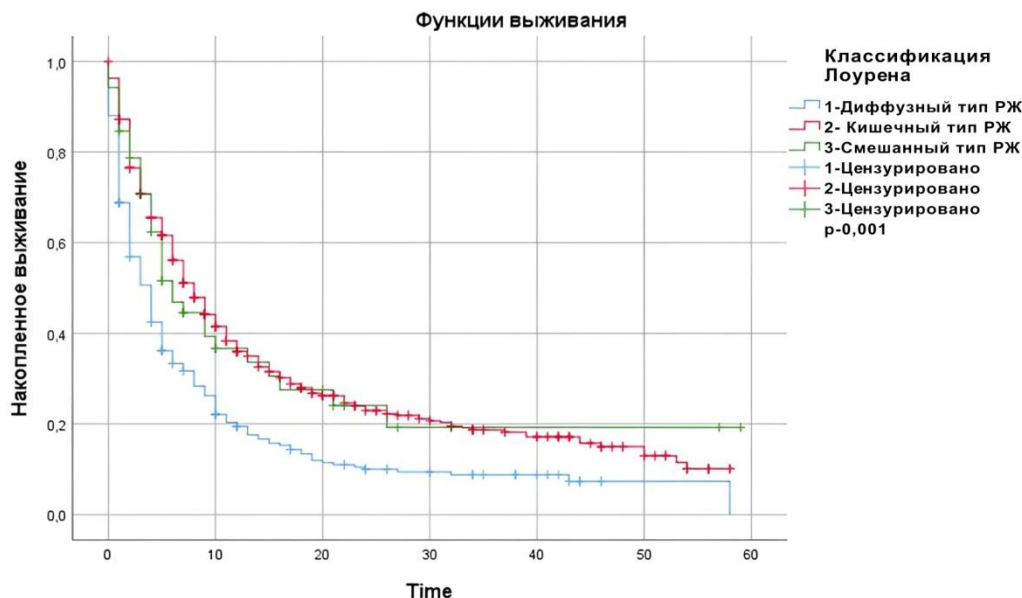


Рисунок №23 -Выживаемость по классификации Лоурен

По морфологическому типу согласно классификации Лоурен, среди пациентов с диффузным типом РЖ: Общее количество составило 266 пациентов. На период исследования у 231 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 19% [95СІ 0.15-0.23], 5-летняя выживаемость - 9% [95СІ 7.56-11.57], медиана выживаемости составила 4 месяцев.

У пациентов с кишечным типом РЖ: Общее количество составило 509 пациентов. На период исследования у 366 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 36% [95СІ 0.33-0.38], 5-летняя выживаемость - 16% [95СІ 14.71-18.49], медиана выживаемости составила 8 месяцев.

У пациентов со смешанным типом РЖ: Общее количество составило 52 пациентов. На период исследования у 35 пациентов отмечался неблагоприятный исход. Общая 1-годичная выживаемость составила 33% [95СІ 0.25-0.40], 5-летняя выживаемость- 17% [95СІ 10,33-24.03]. Медиана выживаемости составила 6 месяцев.

Отмечается очень низкая выживаемость у пациентов с диффузным типом по сравнению с кишечным и смешанным типом РЖ, со сильной статистической связью  $p=0,001$ .

### **Заключение:**

Всего за исследуемый период в Актыбинской области зарегистрировано 827 новых случая заболевания раком желудка и 632 летальных исходов. Из них только 5,0% были диагностированы на I стадии рака, в то время как 52% были диагностированы на III или IV стадиях. Соотношение кишечного типа с диффузным типом составляет 1,20. Если в начальных стадиях согласно классификации Лоурен, превалировал кишечный тип то в запущённых формах рака желудка основную часть составлял диффузный тип  $p=0,0002$ . У молодых пациентов до 49 лет отмечается равное тенденция соотношения диффузного, кишечного и типа (47%/49%) смешанный тип 5%, по сравнению у возрастных лиц старше 60 лет (43%/54%) смешанный тип 3%, но статистический не значим  $p=0,669$ . По расположению, кардиальный рак желудка коррелировал с диффузным типом, тогда как по не кардиальному типу отмечается связь с кишечным типом  $p=0,003$ .

Одно- и пятилетняя выживаемость в общем составила 30% и 15% соответственно, с медианой выживаемости 6 месяцев.

Одно годичная выживаемость у пациентов с диффузным типом РЖ составила 19%, тогда как у пациентов с кишечным типом 45%  $p<0.001$ .

Отмечается очень низкая выживаемость у пациентов запущённой распространённой формой по сравнению с локальным типом РЖ (65% против 8%) со сильной статистической связью ( $p=<0,001$ )

Ранее по Казахстану не проводилось исследования, оценивающего выживаемость по классификации Лоурен на каждой стадии рака желудка. В нашем исследовании соотношение кишечного типа к диффузному типу от стадии I до стадии III составляет 2,92, 1,77, 0,77 соответственно. Соотношение кишечного типа уменьшилось с I стадии до III стадии. Мы обнаружили, что при раке желудка кишечного типа выживаемость выше, чем при раке диффузного типа, особенно при раке желудка I стадии, на основе систем постановки TNM классификации (8-е издание). При диффузном типе отмечалось распространённый и запущенный онкологический процесс, при обращениях пациентов за медицинской помощью. Что свою очередь объясняет биологическое различия агрессивного характера диффузного типа РЖ.

Таким образом, в данной методической рекомендации нами представлен обзор анатомической, макроскопической, генетической и гистологическим оценкам рака желудка. Пятилетнее исследование, проведенное среди пациентов с раком желудка по Актыбинской области с использованием в работе классификации Лоурена показало ее высокие преимущества и диагностическую ценность. Продемонстрировав клиничко-патологическую особенность, различия типов в выживаемости, позволит нам в дальнейшем использовать классификацию Лоурен не только как прогностический фактор, но также использовать к персонализированному подходу лечения пациентов с раком желудка.

## Литература:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
2. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics>. date 09.09.23
3. <https://www.inform.kz/ru>.дата 06.09.22
4. <https://onco.kz/o-rake/ponimanie-raka/statistika-raka/>. дата 06.09.22
5. <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B0%D0%BA%D0%B6%D0%B5%D0%BB%D1%83%D0%B4%D0%BA%D0%B0-2018/16063>.дата 10.09.22
6. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *ChemBioInteract* . 2021;336:109365.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter Pylori*. IARC Monographs-100B. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2018/06/mono100B15.pdf> .
8. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* . 2001;49:347–353.
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC MonogrEvalCarcinog Risks Hum. 2012;100:1–441.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* . 2001;94:153–156.
11. Parkin DM. International variation. *Oncogene* . 2004;23:6329–6340.
12. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet GastroenterolHepatol* . 2020;5:42–54.
13. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *AnnInternMed* . 2009;151:121–128.
14. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao SD, Sugano K, Nyrén O, Lejondal H. pylori-Gastric Cancer Task Force. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol* . 2005;100:2100–2115.
15. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA. Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J GastroenterolHepatol* . 2009;24:1587–1600.
16. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1175–1186.

17. American Cancer Society. Stomach cancer, 2021. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2021. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid>.
18. Assaad S, Chaaban R, Tannous F, Costanian C. Dietary habits and Helicobacter pylori infection: a cross sectional study at a Lebanese hospital. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:48.
19. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, Shao D, Liang H, Li Y, Wang F, Min J. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* 2015;51:2820–2832.
20. Velmurugan B, Bhuvaneshwari V, Burra UK, Nagini S. Prevention of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11:19–26.
21. Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, Faramawi MF, Orloff M. The Association between Salt and Potential Mediators of the Gastric Precancerous Process. *Cancers (Basel).* 2019;11
22. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867-73.
23. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625–1638.
24. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC Australian Cancer Study. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut.* 2008;57:173–180.
25. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53:1070–1074.
26. Figueroa JD, Terry MB, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Zhang FF, Kleiner DE, Bennett WP, Howe CL, Dubrow R, Mayne ST, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Cigarette smoking, body mass index, gastro-esophageal reflux disease, and non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of subtypes of esophageal and gastric cancers by P53 overexpression. *Cancer Causes Control.* 2009;20:361–368.
27. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, Kelly JJ, Byrne JP, Underwood TJ. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *JSurgOncol.* 2014 Mar;109(3):202-7. doi: 10.1002/jso.23484. Epub 2013 Nov 14.
28. Avital I, Stojadinovic A, Pisters PWT, Kelsen DP, Willett CG. Cancer of the Stomach. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015, 613-642.
29. Broder, A.C. The grading of carcinoma. *Minn Med.* 1925; 8: 726–730
30. Borrmann, R. Geschwulste des magens and duodenums. in: F. Henke, O. Lubarsch (Eds.) *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie and histologie.* Springer-Verlag, Berlin; 1926: 865



31. Fléjou JF. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition] *Ann Pathol.* 2011;31:S27–S31.
32. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res ClinOncol.* 2001;127:207–216.
33. Ribeiro MM, Sarmiento JA, SobrinhoSimões MA, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer.* 1981;47:780–784.
34. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J ClinOncol.* 2012;30:3493–3498.
35. Zheng HC, Zheng YS, Xia P, Xu XY, Xing YN, Takahashi H, Guan YF, Takano Y. The pathobiological behaviors and prognosis associated with Japanese gastric adenocarcinomas of pure WHO histological subtypes. *HistolHistopathol.* 2010;25:445–452.
36. Kawamura H, Kondo Y, Osawa S, Nisida Y, Okada K, Isizu H, Uebayasi T, Takahashi M, Hata T. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer.* 2001;4:83–86.
37. Toyota N, Minagi S, Takeuchi T, Sadamitsu N. Adenosquamous carcinoma of the stomach associated with separate early gastric cancer (type IIc) *J Gastroenterol.* 1996;31:105–108.
38. Faria GR, Eloy C, Preto JR, Costa EL, Almeida T, Barbosa J, Paiva ME, Sousa-Rodrigues J, Pimenta A. Primary gastric adenosquamous carcinoma in a Caucasian woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:351.
39. Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:321–327.
40. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33:606–612.
40. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut.* 1992;33:606–612.
41. Dixon MF, Martin IG, Sue-Ling HM, Wyatt JI, Quirke P, Johnston D. Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. *Histopathology.* 1994;25:309–316.
42. Scilletta B, Lanteri R, Rapisarda C, Greco L, Lanzafame S, Torrisi A, Puleo S, Licata A. Gastric cancer: prognostic significance of the Goseki histological classification. *Chir Ital.* 2002;54:307–310.
43. Songun I, van de Velde CJ, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, van Krieken JH. Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer.* 1999;85:2114–2118.

44. Ventura L, Chiominto A, Discepoli S, Ventura T, Di Giacomo C, Leocata P. Lack of prognostic significance in Goseki grading of gastric carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 225-227
45. De Manzoni G, Pedrazzani C, Di Leo A, Bonfiglio M, Zerman G, Tasselli S, Borzellino G. [Goseki classification in and enocarcinoma of the cardia]. *Minerva Chir* 2002; 57: 449-455
46. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977 Jun;39(6):2475-85.
47. Luebke T, Baldus SE, Grass G, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hoelscher AH, Moenig SP. Histological grading in gastric cancer by Ming classification: correlation with histopathological subtypes, metastasis, and prognosis. *World J Surg*. 2005;29:1422–1427; discussion 1428.
48. Piard F, Hillon P, Levillain P, Boutron MC, Milan C, Michiels R, Faivre J. [Does Ming's classification of gastric carcinomas have epidemiologic or prognostic value?] *Ann Pathol*. 1986;6:329–334.
49. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
50. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:651-74.
50. linkage Consortium Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53
52. Barber M, Murrell A, Ito Y, et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2008;216:295-306
53. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 2009; 136:2137-48
54. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:251–261.
55. Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:651–674.
58. Cisko M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, Ciseł B, Rawicz-Pruszyński K, Skierucha M, Polkowski WP. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):19427-19442. doi: 10.18632/oncotarget.24827.
59. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, Kijima Y, Natsugoe S, Liao LM, Lissowska J, Kim S, Hu N, Gonzalez CA, Yatabe Y, Koriyama C, Hewitt SM, Akiba S, Gulley ML, Taylor PR, Rabkin CS. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2014 Feb;63(2):236-43. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304531.

60. Dreyer C, Afchain P, Trouilloud I, André T. Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac : vers un traitement à la carte ? [New molecular classification of colorectal cancer, pancreatic cancer and stomach cancer: Towards "à la carte" treatment?]. *Bull Cancer*. 2016 Jul-Aug;103(7-8):643-50.
61. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, Hinoue T, Laird PW, Curtis C, Shen H, Weisenberger DJ, Schultz N, Shen R, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202–09.