

# Рак желудка и мезотелиома брюшины – редкий случай синхронного рака. Клиническое наблюдение

А.Г. Абдуллаев<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>2</sup>, И.С. Стилиди<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Амир Гусейнович Абдуллаев [amirido@mail.ru](mailto:amirido@mail.ru)

Первично-множественные злокачественные новообразования в Российской Федерации развиваются примерно у 9 % онкологических пациентов, при этом синхронные опухоли выявляют у четверти из них, что диктует необходимость обязательного мультидисциплинарного подхода к выбору лечения. Локализация синхронных первично-множественных опухолей в одной анатомической зоне требует качественной интерпретации данных инструментальных методов диагностики и проведения морфологического анализа после биопсии каждой опухоли. Наряду с этим существует вероятность ошибочного мнения о наличии разной гистологической структуры выявленных опухолей, и данные визуальных методов оценки интерпретируются в пользу какого-то одного заболевания.

В настоящей работе представлено клиническое наблюдение редкого сочетания опухолей – аденокарциномы желудка и мезотелиомы брюшины. Случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога. Учитывая клиническую стадию рака тела желудка cT3N1M0 (III стадия), было принято решение о проведении на первом этапе предоперационной полихимиотерапии. Повторная диагностическая лапароскопия не выявила отрицательной динамики, множественные мелкие отсевы по брюшине сохранялись. В последующем была выполнена операция в объеме гастрэктомии, тотальной париетальной перитонеотомии и аппендэктомии без макроскопических признаков резидуальной опухоли. От внутрибрюшной химиоперфузии с гипертермией было решено воздержаться в связи с большим объемом операции и предшествующими 8 курсами полихимиотерапии. При микроскопическом исследовании в измененной части стенки желудка была обнаружена остаточная аденокарцинома (тип по Lauren – кишечный) с признаками лечебного патоморфоза G<sub>3</sub> (по Mandard), прораставшая в субсерозный слой и клетчатку малого сальника, с признаками периневральной инвазии при отсутствии сосудистой инвазии; края резекции – R0. На поверхности удаленных фрагментов брюшины были обнаружены разнокалиберные очаги злокачественной эпителиоидной мезотелиомы. При контрольном обследовании через год по данным компьютерной томографии и эзофагогастроуденоскопии признаки прогрессирования не выявлены, состояние пациентки удовлетворительное.

**Ключевые слова:** рак желудка, мезотелиома брюшины, циторедуктивные операции, иммуногистохимическое исследование

**Для цитирования:** Абдуллаев А.Г., Козлов Н.А., Стилиди И.С. Рак желудка и мезотелиома брюшины – редкий случай синхронного рака. Клиническое наблюдение. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(2):34–40. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-34-40

## Gastric carcinoma and peritoneal mesothelioma – a rare case of synchronous cancer. Clinical observation

Amir G. Abdullaev<sup>1</sup>, Nikolay A. Kozlov<sup>2</sup>, Ivan S. Stilidi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Primary-multiple malignant neoplasms develop in about 9 % of cancer patients in the Russian Federation, while synchronous tumors are detected in a quarter of them, which dictates the need for a mandatory multidisciplinary approach to the choice of treatment. Localization of synchronous primary-multiple tumors in one anatomical zone requires a qualitative interpretation of instrumental diagnostic methods and morphological analysis after biopsy of each tumor. Along with this, there is a possibility of an erroneous opinion about the presence of different histological structures of the detected tumors and the data of visual assessment methods are interpreted in favor of a single disease.

This paper presents a clinical observation of a rare combination of gastric adenocarcinoma and peritoneal mesothelioma. The case was discussed at a multidisciplinary consultation with the participation of a surgeon, a chemotherapist and a radiologist. Taking into account the clinical stage of gastric body cancer cT3N1M0, III stage, it was decided to conduct preoperative polychemotherapy at the first stage. Repeated diagnostic laparoscopy revealed no negative dynamics, multiple small dropouts in the peritoneum persisted. Subsequently, the operation was performed in the volume of gastrectomy, total parietal peritomy and appendectomy without macroscopic signs of a residual tumor. It was decided to refrain from intra-abdominal chemoperfusion with hyperthermia due to the large volume of surgery and the previous 8 courses of polychemotherapy. Microscopic examination of the altered part of the stomach wall revealed residual adenocarcinoma (type according to Lauren – intestinal) with signs of therapeutic pathomorphosis G<sub>3</sub> (according to Mandard), which had grown into the subserous layer and the fiber of the small omentum, with signs of perineural invasion, in the absence of vascular invasion; resection edges – R0. On the surface of the removed fragments of the peritoneum, various foci of malignant epithelioid mesothelioma were found. At the control examination a year later, according to computed tomography and esophagogastroduodenoscopy, there were no signs of progression, the patient's condition was satisfactory.

**Keywords:** stomach cancer, peritoneal mesothelioma, cytoreductive surgery, immunohistochemical study

**For citation:** Abdullaev A.G., Kozlov N.A., Stilidi I.S. Gastric carcinoma and peritoneal mesothelioma – a rare case of synchronous cancer. Clinical observation. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):34–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-34-40

## Введение

Частота первично-множественных онкологических заболеваний, согласно проведенным ранее эпидемиологическим исследованиям, колеблется от 2,4 до 17 % [1]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что процент пациентов с синхронными и метахронными первично-множественными онкологическими заболеваниями может быть значительно выше. Эти тенденции связывают с увеличением средней продолжительности жизни, так как именно у пожилых пациентов повышается частота первично-множественных онкологических заболеваний.

Заболеваемость раком желудка (РЖ) в России в среднем составляет 30 тыс. случаев в год с летальностью в первый год с момента установления диагноза около 40 % [1]. Как правило, развитие РЖ носит спорадический характер, хотя отмечаются и случаи влияния наследственных факторов. Среди последних выделяют диффузный РЖ, при котором имеются мутации в гене *CDH1*, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы E-кадгерина, а также синдромы Линча, ювенильного полипоза, Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers). Кроме того, среди возможных причин развития РЖ многие авторы указывают инфицирование *Helicobacter pylori* и наличие фоновых заболеваний (атрофический гастрит, аденоматозные полипы, гипертрофическая гастропатия и др.). Однако в большинстве случаев выяснить причину развития болезни не удается [2–4].

Известно, что продолжительное воздействие асбеста является канцерогенным фактором и может привести к развитию целого ряда злокачественных новообразований, включая мезотелиому [5–10]. Тем не менее аспекты, касающиеся способа абсорбции (вдыхание или пероральный прием загрязненной воды), времени и типа воздействия (профессиональное или экологическое), концентрации и взаимосвязи между различными волокнами асбеста и вариантом опухоли до конца не выяснены [11], а имеющаяся подтверждение статистика в основном относится к мезотелиоме плевры. В нашем опыте лечения 89 пациентов с мезотелиомой брюшины анамнестическую роль длительного воздействия асбеста не удалось установить ни в одном случае. В описываемом клиническом наблюдении представлен случай сочетания РЖ и эпителиоидной мезотелиомы брюшины. При анализе доступной литературы мы не встретили описания подобного случая, хотя имелось указание на сочетание мезотелиомы брюшины с колоректальным раком у пациентов с длительным воздействием асбеста [12].

## Материалы и методы

Пациентка – женщина в возрасте 66 лет. Известно, что в течение 40 лет работала раскладчиком лежал на швейном предприятии, где, со слов пациентки, часто контактировала с мелом и органической пылью. В последующем 8 лет работала на складе готовых

изделий. В марте 2021 г. пациентка обратилась к врачу по месту жительства по поводу дискомфорта в эпигастриальной области. При гастроскопии выявлен РЖ. Пациентка обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и определения тактики лечения.

С целью уточнения диагноза были проведены клиническое обследование пациентки и морфологическое исследование биоптатов опухоли. Вырезку и макрописание препаратов операционного материала проводили согласно требованиям протоколов CAP (College of American Pathologists, Колледж американских патологов) и ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting, Международное сотрудничество в области отчетности о раковых заболеваниях). Гистологические препараты изготавливали по стандартизированной методике с использованием аппаратной проводки Leica, окраску депарафинизированных срезов и заключение под покровное стекло осуществляли на автоматизированной платформе Dako Coverstainer (Aligent, США).

Для верификации диагноза была использована панель антител, включавшая кадгерин-17 (клон SP183, Cell Marque), CDX-2 (клон EPR2764Y, Cell Marque), подоплайн (клон D2-40, Ventana), CK5/6 (клон D5, Ventana), кальретинин (клон SP65, Ventana), WT-1 (клон 6F-H2, Ventana) (Roche Ventana, США). Изготовление иммуногистохимических препаратов осуществляли на автоматизированной платформе Ventana Ultra (Roche Ventana, США) в соответствии с рекомендациями производителя антител.

### Результаты

При компьютерной томографии органов брюшной полости (июнь 2021 г.) было отмечено, что стенки желудка на уровне тела, вдоль малой кривизны в кардиальном отделе, утолщены до 1–1,7 см (рис. 1); уплотнена клетчатка вдоль малой кривизны и между желудком и поджелудочной железой; визуализируется группа лимфатических узлов вдоль левой желудочной артерии – 5–7 мм по короткой оси и до 8 мм по длиннику; в воротах печени лимфатические узлы размерами до 5 мм по короткой оси; портокавальный узел – 1,0 × 0,7 см в поперечнике; свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (июнь 2021 г.): начиная с проксимальной трети тела желудка по малой кривизне с переходом на переднюю и заднюю стенки определяется опухоль в виде язвенного дефекта и массивной прилежащей опухолевой инфильтрации с бугристой поверхностью; в проксимальном направлении опухоль распространяется на среднюю и верхнюю трети тела желудка. При эндоскопическом ультразвуковом исследовании визу-

ализируется массивное гипоехогенное образование, исходящее из слизистого слоя стенки желудка и распространяющееся на подслизистый и мышечный слой стенки, местами нельзя исключить врастание в наружный слой; толщина стенки достигает 14 мм, структура слоев не прослеживается; по ходу малой кривизны визуализируются множественные лимфатические узлы размерами 4–7 мм в диаметре.

При последующем гистологическом исследовании новообразования желудка была верифицирована высокодифференцированная аденокарцинома желудка (кишечный тип по Lauren).

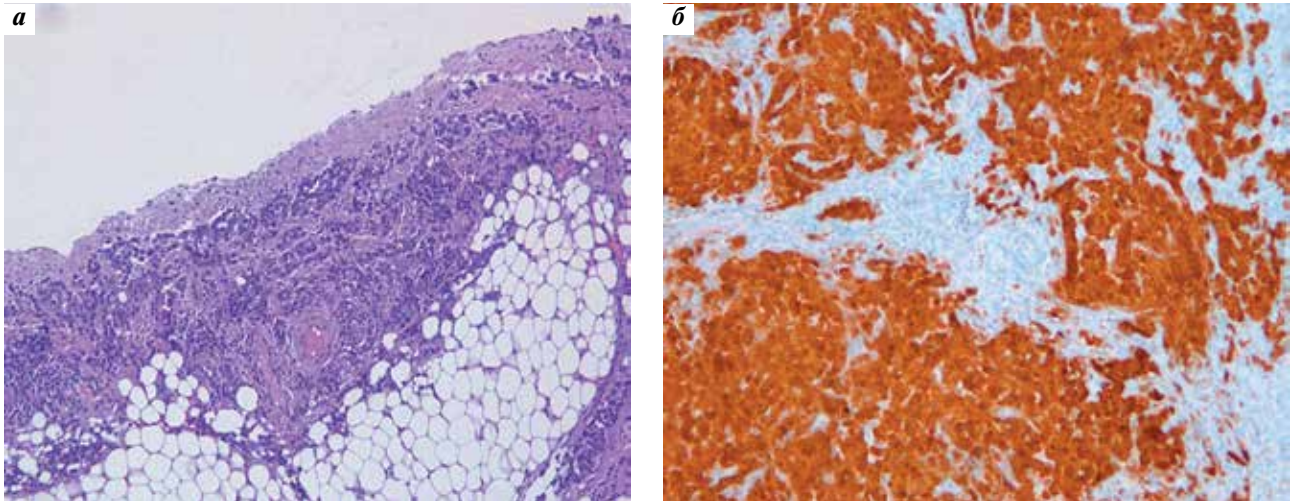
Пациентке была проведена диагностическая лапароскопия (июль 2021 г.). Отмечено отсутствие асцита, а также наличие на париетальном и висцеральном листках брюшины, преимущественно на куполах диафрагмы и большом сальнике, множественных просовидных очажков диаметром до 3 мм. Иной патологии в брюшной полости не выявлено. Участок париетальной брюшины в области левого купола диафрагмы был взят на гистологическое исследование для уточнения его природы и стадирования основного заболевания. При гистологическом исследовании биоптата брюшины была обнаружена инфильтративно растущая эпителиоидноклеточная опухоль, формирующая тубулярные и сосочковые структуры из клеток со светоптическими признаками мезотелиальной дифференцировки. Для уточнения линии дифференцировки опухоли брюшины проведено иммуногистохимическое исследование. Панель антител включала маркеры желудочно-кишечной дифференцировки (кадгерин-17 и CDX-2 для аденокарциномы желудка) и маркеры мезотелиальной дифференцировки (подоплайн, CK5/6, кальретинин, WT-1),



Рис. 1. Компьютерная томография до лечения: утолщенные стенки желудка (стрелка)

Fig. 1. Pre-treatment computed tomography: thickened stomach wall (arrow)





**Рис. 2.** Морфологическое исследование новообразования брюшины: а – гистологический препарат злокачественной эпителиоидной мезотелиомы брюшины (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); б – иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли диффузно экспрессируют кальретинин ( $\times 100$ )

**Fig. 2.** Morphological study of neoplasm of the peritoneum: a – histological preparation of malignant peritoneal epithelioid mesothelioma (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); б – immunohistochemical study: tumor cells diffusely express calretinin ( $\times 100$ )

не встречающиеся в аденокарциномах пищеварительной системы.

Большинство клеток исследуемой опухоли экспрессировали СК5/6 и WT-1, тогда как лишь в части клеток наблюдалась экспрессия подопланина; экспрессия кальретинина, кадгерина-17 и CDX-2 в клетках опухоли отсутствовала (рис. 2). По результатам иммуноморфологического исследования новообразования брюшины были классифицированы как тубуло-папиллярный вариант диффузной злокачественной эпителиоидной мезотелиомы брюшины (ВОЗ, 2020), прогностическая группа по классификации Cerutto – 2 [13].

Таким образом, пациентке был установлен клинический диагноз первично-множественных злокачественных опухолей: 1) рак тела желудка сТ3N1M0, III стадия; 2) эпителиоидная мезотелиома брюшины.

Случай обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиолога. Принято решение о проведении предоперационной полихимиотерапии по схеме mFOLFOX (лейковорин, фторурацил, оксалиплатин) с последующей контрольной лапароскопией. С июля по декабрь 2021 г. пациентке проведено 8 курсов полихимиотерапии с умеренной токсичностью (парестезии), достигнута стабилизация, по данным ЭГДС и компьютерной томографии.

Повторная диагностическая лапароскопия (22.02.2022) выявила отсутствие динамики: множественные мелкие отсеы по брюшине сохранялись. Учитывая стабилизацию заболевания и удовлетворительный соматический статус пациентки, выполнена конверсия в срединную лапаротомию. Индекс кар-

циноматоза во время операции (peritoneal cancer index, Surg. PCI) – 9.

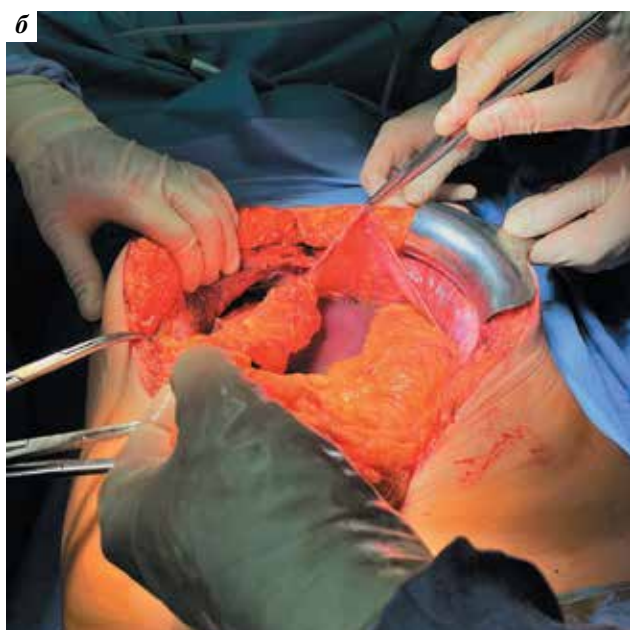
Проведена операция в объеме гастрэктомии, тотальной париетальной перитонэктомии, аппендэктомии (рис. 3–5). CCR (completeness of cytoreduction, остаточная опухоль) – 0; индекс карциноматоза (PCI) после операции – 0. От внутрибрюшной химиоперфузии с гипертермией решено воздержаться в связи с большим объемом операции и предшествующими 8 курсами полихимиотерапии.

При гистологическом исследовании операционного материала на слизистой желудка в области малой кривизны и задней стенки была обнаружена зона втяжения размерами  $2,5 \times 2,5$  см, расположенная в 6,5 см от проксимального края резекции и 8 см от дистального края. На разрезе в области втяжения стенка желудка была истончена до 0,4 см и представлена белесоватой полупрозрачной тканью.

При микроскопическом исследовании в измененной части стенки желудка была обнаружена остаточная аденокарцинома (тип по Lauren – кишечный) с признаками лечебного патоморфоза G<sub>3</sub> (по Mandard), прораставшая в субсерозный слой и клетчатку малого сальника, с признаками периневральной инвазии при отсутствии сосудистой инвазии; края резекции – R0.

На поверхности удаленных фрагментов брюшины были обнаружены разнокалиберные очаги злокачественной эпителиоидной мезотелиомы.

В послеоперационном периоде у пациентки был выявлен тромбоз глубоких вен голеней (03.03.2022), в связи с чем был назначен эноксапарин натрия в лечебной дозе. По данным контрольного ультразвукового



**Рис. 3.** Этапы перитонэктомии: а – левый купол диафрагмы; б – от краев раны

**Fig. 3.** Stages of peritonectomy: a – the left diaphragm; б – from the edges of the wounds

исследования вен нижних конечностей: положительная динамика, признаки реканализации тромботических масс. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

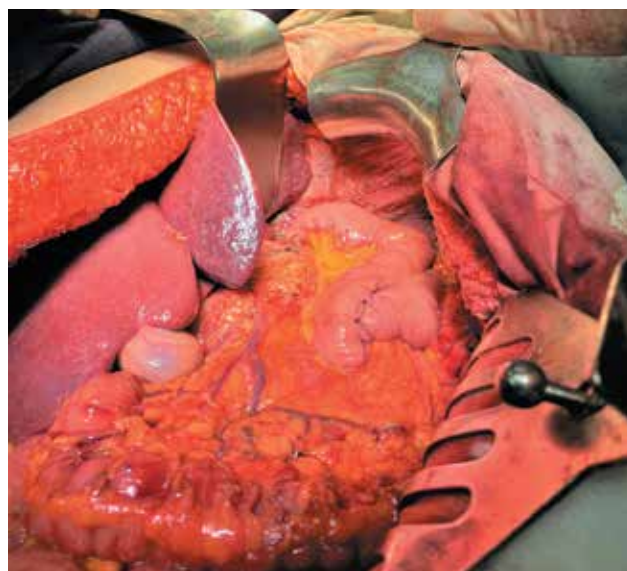
При контрольном обследовании через год признаки прогрессирования не выявлены (рис. 6).

По данным ЭГДС (декабрь 2022): состояние после гастрэктомии, без визуальных признаков внутрипросветного рецидива.



**Рис. 4.** Перитонэктомия в малом тазу (удалена брюшина Дугласова кармана)

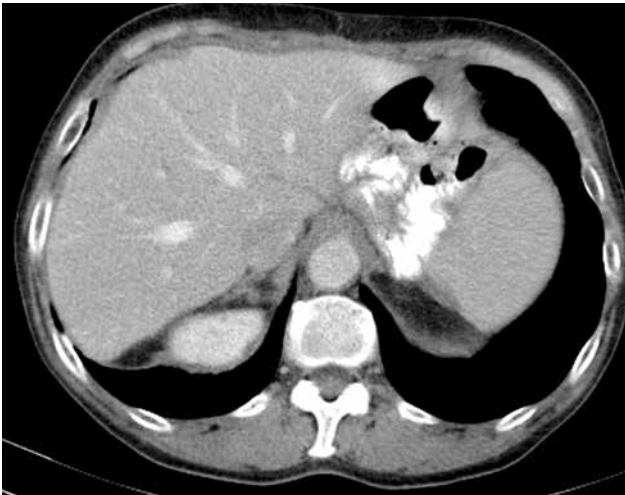
**Fig. 4.** Peritonectomy in the pelvis (removed the peritoneum of the Douglas)



**Рис. 5.** Окончательный вид операционного поля, анастомозы

**Fig. 5.** The final view, anastomoses





**Рис. 6.** Компьютерная томография через год после операции: без признаков прогрессирования  
**Fig. 6.** Computed tomography scan one year after surgery: no signs of progression

### Заключение

Мезотелиома брюшины является редким заболеванием с предполагаемой частотой 1 случай на 1 млн населения, при этом основная часть данных литературы посвящена мезотелиоме плевры, которая встречается в 3 раза чаще и обладает индивидуальными молекулярными и прогностическими факторами, следовательно, экстраполировать результаты лечения мезотелиомы плевры на другие локализации мезотелиом не совсем корректно. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует еще более редкое сочетани-

е — аденокарцинома желудка и мезотелиома брюшины. Основополагающим моментом для определения тактики лечения в данном случае является правильная интерпретация морфологической картины, так как внешние признаки карциноматоза соответствовали интраперитонеальной диссеминации РЖ. На основании правильно установленного диагноза пациентке была проведена неоадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением. Пациентка находится в удовлетворительном состоянии, без признаков прогрессирования заболевания в течение года.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii", 2021. 239 p. (In Russ.).
2. Petrovich I., Ford J.M. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43(5):554–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.006
3. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52(6):361–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103094
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer, Version 2.2022. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)
5. Vimercati L., Cavone D., Delfino M. et al. Primary ovarian mesothelioma: a case series with electron microscopy examination and review of the literature. *Cancers* 2021;13(9):2278. DOI: 10.3390/cancers13092278
6. Vimercati L., Cavone D., Delfino M.C. et al. Asbestos exposure and malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a systematic review and the experience of the Apulia (southern Italy) mesothelioma register. *Environ Health* 2019;18(1):1–24. DOI: 10.1186/s12940-019-0512-4
7. Serio G., Pagliarulo V., Marzullo A. et al. Molecular changes of malignant mesothelioma in the testis and their impact on prognosis: analyses of two cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(7):7658–67.
8. Duteilh F. Prostate Cancer and Asbestos: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perm J* 2020;24:19.086. DOI: 10.7812/TPP/19.086.
9. Hillerdal G., Lindholm C.-E. Laryngeal cancer and asbestos. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1980;42:233–41. DOI: 10.1159/000275497
10. Serio G., Pezzuto F., Fortarezza F. et al. Mesothelioma and colorectal cancer: report of four cases with synchronous and metachronous presentation. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2630. DOI: 10.3390/ijms23052630
11. Pass H.I., Vogelzang N.J., Carbone M. Malignant mesothelioma. *Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Translational Therapies*. Springer Science + Business Media, Inc., New York, NY, USA, 2005. 853 p.

12. Kang D.-M., Kim J.-E., Kim Y.-K. et al. Occupational burden of asbestos-related diseases in Korea, 1998–2013: asbestosis, mesothelioma, lung cancer, laryngeal cancer, and ovarian cancer. *J Korean Med Sci* 2018;33(35):e226. DOI: 10.3346/jkms. 2018.33.e226
13. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R. et al. WHO classification of female genital tumours. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(10):1145–53. DOI: 10.1055/a-1545-4279

**Вклад авторов**

А.Г. Абдуллаев: написание текста рукописи, подготовка интраоперационных фотографий, обзор публикаций по теме статьи;

Н.А. Козлов: написание текста рукописи, подготовки микрофотографий;

И.С. Стилиди: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

**Author's contribution**

A.G. Abdullaev: article writing, preparing of intraoperative photographs, reviewing publications on the topic of the article;

N.A. Kozlov: article writing, preparing photographs;

I.S. Stilidi: article writing, reviewing publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Г. Абдуллаев / A.G. Abdullaev: <https://orcid.org/0000-0003-0104-9087>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.02.2023. Принята к публикации: 24.04.2023.

Article received: 14.02.2023. Accepted for publication: 24.04.2023.