

Histiocytosis from Langerhans cells – a difficult diagnosis (clinical case) / R.M. Fayzullina, R.R. Gafurova, Z.A. Shangareeva [et al.] // Doctor of Medicine. 2019.-9. P. 25-29. <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatrici/gistiotsitoz-iz-kletok-langergansa-trudnyy-diagnoz-klinicheskiy-sluchay/>.

2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Минздрав России, 2018. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/12%20Gistiotsitoz%20Langergansa_12/.

Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in children. Ministry of Health of Russia, 2018. https://library.mededtech.ru/rest/documents/12%20Gistiotsitoz%20Langergansa_12/.

3. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей / Е.Н. Волкова, Г.О. Бронин, Т.А. Высоцкая [и др.] // Педиатрия, 2009. Т. 87. № 4. С. 33-40. https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/299/2009_4_2440.pdf.

Results of a retrospective monocenter study of histiocytosis from Langerhans cells in children / E.N. Volkova, G.O. Bronin, T.A. Vysotskaya [et al.] // Pediatrics, 2009. Vol. 87. No. 4. P.33-40.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, М.А. Масчан [и др.]. Москва, 2015. С. 6-7. <https://nodgo.org/sites/default/files/12%20Гистиоцитоз%20Лангерганса.pdf>

Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of histiocytosis from Langerhans cells in children / A.G. Romyantsev, A.A. Maschan, M.A. Maschan [et al.]. Moscow, 2015. Pp. 6-7. <https://nodgo.org/sites/default/files/12%20Гистиоцитоз%20Лангерганса.pdf>

5. Шарова Н.М., Кукало С.В. Лангергансоцитоз у детей // Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 5. С. 21-25. DOI 10.17116/klinderm20212005121. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2021/5/1199728492021051021>.

Sharova N.M. Langerhans cell histiocytosis in children / N.M. Sharova, S.V. Kukalo // Clinical dermatology and venereology. 2021.-20(5). P.21-25. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2021/5/1199728492021051021>.

6. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis / Chakraborty R. [et al.] // Blood. 2016;128(21):2533-2537

7. Nirav H. T. Pediatric Langerhans cell histiocytosis: state of the science and future directions / H. T. Nirav, O. Ablat // Clin Adv Hematol Oncol. 2019 Feb;17(2):122-131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845115/>

8. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages / Emile J.F. [et al.] // Blood. 2016;127(22):2672-2681

9. Vemurafenib for BRAF V600-mutant histiocytoses: analysis of efficacy and toxicity / E.L. Diamond [et al.] // J Clin Oncol. 2017;35(7):JCO2017729652.

DOI 10.25789/YMJ.2025.90.34

УДК 616.33-006.6:618.2

А.Л. Чернышова, А.А. Черняков, Ю.М. Трущук, О.С. Диль РАК ЖЕЛУДКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак желудка при беременности встречается крайне редко и составляет 0,025-0,1% случаев всех беременностей, при этом большинство случаев рака желудка, ассоциированного с беременностью, диагностируется специалистами на поздней стадии, поскольку его основные симптомы (рвота, тошнота, потеря аппетита, увеличение размеров живота) ошибочно принимаются за ранний токсикоз при беременности и вероятность развития злокачественных новообразований недооценивается. Оптимальное ведение данной категории больных требует мультидисциплинарного подхода (включая онколога, акушера, хирурга, анестезиолога, гастроэнтеролога, радиолога и неонатолога). В статье представлен опыт лечения и наблюдения за данной категорией больных в виде двух клинических случаев, которые наглядно демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз при сочетании рака желудка и беременности. По данным литературы, пятилетняя выживаемость у данной категории больных равна нулю, при этом в большинстве случаев смерть пациентки наступает в течение 6 мес. после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак, желудок, беременность, лечение, прогноз.

Stomach cancer during pregnancy is extremely rare and accounts for 0.025-0.1% of all pregnancies, while most cases of stomach cancer associated with pregnancy are diagnosed by specialists at a late stage, since its main symptoms (vomiting, nausea, loss of appetite, increased abdominal size) are mistaken for early toxemia during pregnancy and the likelihood of the development of malignant neoplasms is underestimated. Optimal management of this category of patients requires a multidisciplinary approach (including oncologist, obstetrician, surgeon, anesthesiologist, gastroenterologist, radiologist and neonatologist), which establishes the sequence of therapy. In the article, we presented our own experience of treating and monitoring this category of patients in the form of two clinical cases that clearly demonstrate an extremely unfavorable prognosis for a combination of stomach cancer and pregnancy. According to the literature, the five-year survival rate in this category of patients is zero, while in most cases the patient's death occurs within six months after surgery.

Keywords: cancer, stomach, pregnancy, treatment, prognosis.

Для цитирования: Чернышова А.Л., Черняков А.А., Трущук Ю.М., Диль О.С. Рак желудка и беременность. Якутский медицинский журнал. 2025; Якутский медицинский журнал. 2025; 90(2): 158-163. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.90.34>

ЧЕРНЫШОВА Алена Леонидовна – д.м.н., проф. РАН, проф. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речуновская, 15, ORCID: 0000-0002-8194-2811, alacher@list.ru; **ЧЕРНЯКОВ Александр Алексеевич** – м.н.с., врач-онколог НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>, a.cherniackow@yandex.ru; **ТРУЩУК Юлия Михайловна** – врач-онколог НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>; **ДИЛЬ Ольга Сергеевна** – врач-онколог Института онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6562-7574.

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака с очень специфическими этническими и социально-экономическими особенностями в заболеваемости. Так, по данным GLOBOCAN, в 2021 г. в мире было зарегистрировано около 1 млн новых случаев РЖ, и почти 70% из них приходится на развивающиеся страны, большинство из которых находятся в Восточной Азии. Известными факторами риска рака желудка являются: пожилой возраст, курение,

этническая и географическая принадлежность, наличие язвы желудка и *Helicobacter pylori* в анамнезе, иммуносупрессивное заболевание, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Данная патология чаще встречается у мужчин и диагностируется в среднем в возрасте 70 лет, однако в 1% случаев она регистрируется у лиц моложе 34 лет [9, 16].

Рак желудка стадивируется в соответствии с системой классификации TNM Американского объединенного

комитета по раку / Союза международной борьбы против рака в зависимости от размера опухоли (Т), инвазии лимфатических узлов (N) и метастатического поражения (M). Ранний РЖ (на I стадии) ограничен слизистой или подслизистой оболочкой (T1), в то время как опухоль считается клинически локализованной после инвазии мышечного слоя (T2). На II стадии поражаются лимфатические узлы и (или) опухоль распространяется на субсерозную или серозную оболочку. На III стадии опухоль прорастает как (суб)серозную оболочку, так и лимфатические узлы, на IV стадии – распространяется на соседние органы с поражением лимфатических узлов других зон или происходит отдаленное метастазирование. Распределение по стадиям в общей популяции больных РЖ следующее: 21,6% – I стадия, 22,3% – II стадия, 44,0% – III стадия и 12,1% – IV стадия [22].

Рак желудка при беременности встречается крайне редко и, по данным разных авторов, составляет 0,025–0,1% случаев. Основными индуцирующими факторами являются: инфекция *Helicobacter pylori*, специфическая восприимчивость, обусловленная генетическими изменениями медиаторов воспаления к *Helicobacter pylori*. Большинство случаев РЖ, ассоциированного с беременностью, диагностируются на поздних стадиях, поскольку его основные симптомы (тошнота, рвота, потеря аппетита) ошибочно принимаются за ранний токсикоз, и вероятность развития ЗНО недооценивается. Существуют противопоказания к инструментальным исследованиям во время беременности, проведение которых может осложнить ее течение, поэтому в большинстве случаев диагностика и лечение проводятся в более поздние сроки. Показатели выживаемости при РЖ напрямую связаны с его ранней диагностикой. В такой ситуации врачи сталкиваются с дилеммой: необходимостью лечения РЖ у беременной женщины и пролонгацией беременности. Наиболее распространенные симптомы рака желудка, за исключением потери веса и мелены, являются общими во время беременности и не привлекают внимания врачей и самих пациенток [15, 21].

Тошнота и рвота часто начинаются через несколько недель после начала первого триместра, затем достигают пика одновременно с пиком продукции ХГЧ между 10-й и 16-й нед беременности и стихают к 20-й нед. Вместе с тем, до 10% беременных женщин могут не

иметь симптомов до 22-й нед. Другим гормоном, связанным с этой клинической картиной, является PGE2, который влияет на гладкую мускулатуру желудка. Самый высокий уровень PGE2 при беременности наблюдается между 9-й и 12-й нед. [9, 10].

Гиперемезис – тяжелая форма тошноты и рвоты, связанная с потерей более 5% массы тела до беременности, обезвоживанием и электролитным дисбалансом – начинается до 22-й нед беременности, поражает 0,3–2,0% беременных и в ряде случаев требует госпитализации [9, 19]. В канадском популяционном когортном исследовании, проведенном D.B. Fell и соавт. (2006), был выявлен повышенный риск гиперемезиса беременных, связанный с гипертиреозом, психическими заболеваниями, предыдущей молярной беременностью, сахарным диабетом и астмой в анамнезе [22]. Своевременная диагностика РЖ часто затруднена, поскольку до 80% пациентов имеют бессимптомное течение на ранних стадиях. Если тошнота и рвота продолжают до 20-й нед. беременности, то врачам следует обратить на это особое внимание. В настоящее время в литературе описаны три основные причины возникновения рвоты. Во-первых, высокий уровень ХГЧ может оказывать стимулирующее действие на секреторный процесс в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Кроме того, при эстрогенной стимуляции увеличивается выработка тиротропного гормона, что приводит к снижению уровня свободного тироксина (Т4). Преходящее снижение уровня свободного Т4 вызывает стимуляцию щитовидной железы, и у пациентки может развиваться преходящий гестационный тиреотоксикоз, что приводит к рвоте. Во-вторых, ХГЧ по своему действию подобен тиреотропному гормону (ТТГ) и, возможно, вызывает гиперемезис, стимулируя рецептор ТТГ [4, 11]. В-третьих, существует отрицательная связь между уровнем пролактина и тошнотой/рвотой, тогда как эстрогены демонстрируют положительную связь. Следовательно, более высокие уровни эстрогена во время беременности могут увеличить риск гиперемезиса [7, 15]. Состояние обычно сопровождается гипонатриемией, гипокалиемией, низким уровнем мочевины в сыворотке крови, повышением гематокрита, метаболической гипохлоремией, алкалозом и кетонурией. Уровень ферментов печени может быть повышен практически в 2 раза. У таких пациенток, как правило, диа-

гностируют экзикоз, они страдают от пищевой непереносимости и потери веса вследствие длительной рвоты [5, 10]. В исследовании M.J. Song и соавт. (2016) было выявлено, что у 25% пациенток наблюдались боли в животе, у 20% – тошнота и рвота, а у остальных имели место кровотечения и симптомы метастазов [19]. Т. Cift и соавт. (2011) рекомендуют рентгенологическое обследование желудка беременных женщин, предъявляющих жалобы на боли в эпигастрии, рефрактерную тошноту и рвоту, манифестирующие при сроке беременности более 16 нед [4]. Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта (описано в 20% случаев РЖ) может быть связано с синдромом Мэллори–Вейсса – наиболее распространенной причиной рвоты с кровью во время беременности [2, 11]. Однако в литературе отсутствуют протоколы оптимального проведения эндоскопии беременным при тошноте и рвоте в первом триместре, когда уровни ХГЧ и PGE2 достигают максимальных значений.

В случае острого осложнения РЖ (перфорации или кровотечения) появляются специфические клинические признаки с тяжелыми последствиями как для беременной женщины, так и для плода. В таких ситуациях (рвота с кровью, мелена) требуется неотложное хирургическое лечение.

Таким образом, клинический компонент диагностики РЖ достаточно сложен: начальная симптоматика неспецифична, она может разворачиваться в течение продолжительного времени, и ее зачастую ошибочно относят к другим патологиям. У большинства пациентов начальные формы РЖ протекают либо бессимптомно, либо имеют неспецифические симптомы заболеваний желудка (неязвенная диспепсия, язвенная болезнь). Диагноз поздних стадий РЖ становится очевидным из-за осложнений заболевания [15, 17].

При подозрении на рак желудка у беременных рекомендуется фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией. Проведение КТ органов брюшной полости в первом триместре нежелательно из-за воздействия ионизирующего излучения. Магнитно-резонансная томография считается относительно безопасным методом исследования, поскольку позволяет избежать воздействия ионизирующего излучения на пациентку и плод и часто не требует внутривенного введения контрастного вещества. Лечение зависит от срока беременности и стадии рака желудка. Кроме того, при выборе

способа лечения важным фактором является выбор женщины иметь ребенка. Хирургическое вмешательство во время беременности не следует откладывать, если от него зависят здоровье женщины и исход заболевания [7, 15, 20].

Несмотря на свою редкость, рак желудка, диагностированный во время беременности, может представлять фатальную клиническую ситуацию для беременной и плода: пациентки с раком желудка, диагностированным во время беременности, имеют неблагоприятный прогноз. Отчасти это может быть связано с тем, что большинство случаев рака желудка, ассоциированного с беременностью, диагностируют на поздних стадиях, и только 45–56% пациенток подвергаются оперативному вмешательству.

Оптимальное ведение данной категории больных требует работы мультидисциплинарного коллектива (включая онколога, акушера-гинеколога, хирурга, анестезиолога, гастроэнтеролога, радиолога и неонатолога), который установит последовательность терапии. Не следует пренебрегать психологической поддерживающей терапией, поскольку решение пациентки о сохранении беременности имеет решающее значение [12].

Одно из самых крупных исследований по данной проблеме было опубликовано в мае 2023 г. [5]. Этот обзор основан на анализе результатов соответствующих исследований и статей, опубликованных за 23 года (в период с 2000 по 2022 г.), размещенных в Embase, PubMed Central, Cochrane Library и MEDLINE Complete. Анализируя данные названного исследования, можно сформулировать основные рекомендации по ведению данной категории больных.

Определена следующая тактика ведения больных раком желудка на фоне беременности: в первом триместре при операбельной опухоли показано прерывание беременности с последующим оперативным лечением РЖ. Если пациентка находится на втором триместре беременности, то рекомендуется выполнение одномоментной резекции желудка и операции малое кесарево сечение. В третьем триместре, если плод жизнеспособен, выполняется одномоментная резекция желудка с кесаревым сечением. В случае диагностирования неоперабельной опухоли возможно только паллиативное лечение [3, 23]. Наличие метастазов в яичники не является противопоказанием для операции на желудке.

Категорически не рекомендуется выжидательная тактика при операбельном РЖ, так как трудно предположить темпы роста и распространения опухоли. При распространенном РЖ, когда прогноз для беременной женщины неблагоприятен, приоритетным выбором становится жизнь будущего ребенка. В двух исследованиях было обнаружено, что беременность является «психологическим препятствием для правильной диагностики рака желудка». Женщинам, страдающим язвенной болезнью желудка, рекомендовано провести медикаментозное или хирургическое лечение до зачатия, в противном случае необходим постоянный эндоскопический контроль с прицельной биопсией на протяжении всей беременности [8, 13].

Что касается терапии цитотоксическими агентами, существует проблема ее эффективности, связанная с физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности (перераспределение объема циркулирующей крови, изменение печеночного клиренса, усиление почечной элиминации за счет снижения уровня связывающего белка, снижение содержания альбумина). Однако на данный момент отсутствуют рекомендации по дозировке, отличные от рекомендаций для небеременных женщин. Дозы химиопрепаратов должны пересчитываться по мере увеличения массы тела и срока беременности [6, 18]. Среди долгосрочных осложнений, вызывающих наибольшие опасения, – тератогенные и мутагенные эффекты. Риск канцерогенеза с течением времени представляется критическим. Токсический эффект на плод может явиться следствием проникновения цитостатиков через материнско-фетальный барьер. Печень плода будет метаболизироваться, а почки выведут токсины в околоплодные воды, откуда они могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в желудочно-кишечном тракте. Наиболее изученными тератогенами являются антрациклины, обнаруживаемые в плаценте, пуповине и тканях плода [11].

Риск применения цитостатиков во время беременности классифицирован FDA на две категории: С и D [2, 12, 14, 17].

Стандартное цитостатическое лечение первичного РЖ состоит из комбинации платины и фторпиримидина, таких схем, как FOLFOX (фолиновая кислота (FOL), 5-фторурацил (F) и оксалиплатин (OX)), CAPOX (капецитабин, оксалиплатин), ECF/ECC (эпи-

рубицин, цисплатин, 5-фторурацил/капецитабин) или EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин). Комбинации трастузумаба можно назначать при раке желудка со сверхэкспрессией гена *HER2*. В качестве альтернативы возможно применение схем на основе таксанов, например, FLOT (доцетаксел, лейковорин, оксалиплатин, 5-фторурацил) [12, 20]. Прогресс неоплазии, вероятно, усиливается гиперэстрогенией. Эстрогеновые рецепторы (ER) выявляются в 22% опухолевых клеток, особенно в низкодифференцированном типе. Эстрогеновые рецепторы при раке желудка, в отличие от других органов-мишеней, например, молочной железы, по-видимому, являются признаком адаптации опухоли к лечению.

Неoadъювантная химиотерапия рекомендуется во время беременности на сроках от 10 до 28 нед. при опухолях II и III стадии. В дополнение к хирургическому вмешательству рекомендуется адъювантная терапия, обычно после родов [1, 12].

Что касается лучевой терапии, то данная опция не рекомендуется для лечения больных РЖ, ассоциированным с беременностью.

С течением времени в литературе появлялись новые описания сочетания рака желудка и беременности. В 1962 г. Molinie обобщил 33 наблюдения, в 1974 г. Verhagen привел 84 описания, в 1978 г. Querleu сообщил уже о 127 таких случаях [2]. В клинической картине чаще всего отмечаются отсутствие аппетита, тошнота, рвота, чувство тяжести и боли в эпигастрии. Боли похожи на таковые при язвенной болезни. При этом почти все симптомы непостоянные, клиника смазана анемией. Диагноз устанавливается на основании фиброгастроскопии с прицельной биопсией. Почти в 90% случаев диагноз «рак желудка» устанавливается во втором и третьем триместрах беременности. Поздняя диагностика, прогрессирование заболевания и высокий риск прерывания беременности ухудшают прогноз для матери и плода [6]. При РЖ, ассоциированном с беременностью, только 38% детей рождаются живыми. В ряде случаев наблюдалось метастатическое поражение в плаценте и у новорожденного. Прогноз для матери остается крайне неблагоприятным: пятилетняя выживаемость при сочетании РЖ и беременности составляет всего 2,9% [12].

С. Maggen и соавт. (2020) провели анализ больных РЖ в сочетании с беременностью за период с 2002 по

2018 г. Всего было зарегистрировано 13 женщин. Минимальный срок беременности пациенток на момент постановки диагноза составлял 6 нед, максимальный – 30 нед. У 12 женщин из 13 была диагностирована II–IV стадия заболевания. В общей сложности восемь из 10 живорождений закончились преждевременными родами вследствие преэклампсии и ухудшения состояния матери. Две из шести женщин, начавших химиотерапию во время беременности, родили в срок. У двоих новорожденных, пренатально подвергшихся химиотерапии, наблюдалась задержка роста, у одного из них развилась системная инфекция с абсцессом головного мозга после преждевременных родов по поводу преэклампсии через 2 нед. после химиотерапии [12]. По результатам исследования также было подтверждено, что прогноз течения РЖ во время беременности плохой, в основном из-за поздней стадии заболевания на момент постановки диагноза. Принимая во внимание возможные осложнения, такие как задержка роста, преждевременные роды и подавление кроветворения при рождении, химиотерапию целесообразно назначать после родоразрешения.

Таким образом, рак желудка во время беременности является редким диагнозом. Женщины обычно обращаются к врачу на поздних стадиях заболевания и имеют плохой прогноз. У беременных с персистирующими желудочно-кишечными симптомами, которые нельзя объяснить только беременностью, должен быть низкий порог для дальнейших диагностических процедур. При балансировании рисков для пациентки и плода можно рассмотреть возможность начала химиотерапии. Для принятия адекватных решений в этой сложной и редкой ситуации необходим междисциплинарный подход.

Представляем клинические случаи наблюдения и лечения пациенток, которые проводились на базе Томского ООД.

Клиническое наблюдение 1. Больная К., 28 лет, обратилась к врачу-онкологу по направлению врача акушера-гинеколога Томского областного перинатального центра (ОПЦ). Пациентка предъявляла жалобы на периодические ноющие тянущие боли внизу живота, периодическую тошноту и рвоту. На момент обращения у женщины была выявлена беременность 16–17 нед. По данным УЗИ и МРТ органов малого таза, были выявлены

объемные образования яичников солидного характера размером до 14 см справа, до 16 см слева, ограниченно подвижные. Опухолевые маркеры СА-125 = 35,82 МЕ, НЕ-4 = 41,44 пмоль/л. При дообследовании по данным фиброгастродуоденоскопии: на уровне границы верхней и средней трети тела желудка по большой кривизне определяется опухолевое образование в виде плоского язвенного дефекта с конвергенцией складок, до 1,5 см в диаметре, и зоной инфильтрации по периметру. Выполнена биопсия 4 фрагментов: ткань плотная, просвет желудка на данном уровне умеренно стенозирован. Эпителий субкардии и дна желудка соответствует фундаментальному типу строения. Привратник не смыкается, просвет канала привратника не изменен, овальной формы, свободно проходим для аппарата. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) емкая, слизистая мелковорсинчатая. Постбульбарный отдел имеет плавный угол. Большой дуоденальный сосочек расположен за сторожевым капюшоном слизистой ДПК, желчь поступает порционно. Заключение: Недостаточность нижнепищеводного сфинктера. Эпителиальное образование переходной зоны пищевода O-Is. Опухоль средней трети тела желудка. Умеренно выраженный опухолевый стеноз желудка. Хронический дуоденогастральный рефлюкс.

Гистологическое заключение по результатам биопсии слизистой желудка: в препаратах фрагменты слизистой оболочки желудка с наличием большого числа дискретных опухолевых клеток и мелких тубулоподобных структур, клетки с выраженным полиморфизмом, встречаются атипичские митозы. Строма выражена, представлена фиброзно-мышечными прослойками. Проведено ИГХ-исследование с использованием иммуногистохимии Leica Bond Max (США) (на срезах с парафинового блока: в опухолевых клетках определяется яркая экспрессия Cytokeratin 7 (клон OV-TL, Dako, Германия). В клетках опухоли отсутствует экспрессия c-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako, Германия).

Заключение: аденокарцинома желудка, High Grade (ICD-O code 8140/3). c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – отрицательный (0).

Был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкогинекологов НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского ООД. По результатам консилиума пациентке были даны разъяснения о клинической картине,

особенностях течения, прогнозе и возможных методах лечения. Женщина согласилась с предложением о необходимости хирургического лечения с одномоментным прерыванием беременности.

Больной было проведено хирургическое вмешательство в объеме: адгезиолизис, экстирпация матки с придатками, экстирпация большого сальника, биопсия брюшины, дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде на 8-е сут возникли осложнения в виде тонкокишечной непроходимости, в связи с чем была проведена релапаротомия, рассечение спаек, дренирование.

Гистологическое заключение на основе послеоперационного материала: фрагменты стенки матки со структурами незрелой плаценты. Плацента на большем протяжении представлена продольными и поперечными срезами промежуточных зрелых ворсин с наличием сосудов. В межворсинчатом пространстве определяются бесклеточные депозиты фибриноида. Базальная пластина представлена слоем Рора с полями цитотрофобласта, в просвете спиральных артерий и вен выявляются клетки цитотрофобласта с их обструкцией. В ряде полей зрения отмечаются участки некроза с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Фрагменты большого сальника с неравномерным кровенаполнением сосудов, мелкими диапедезными кровоизлияниями, очаговыми лимфо- и лейкостазами. Имеются фокусы воспалительной инфильтрации, представленной лимфоцитами и немногочисленными сегментоядерными лейкоцитами. Опухолевые клетки не обнаружены.

В препаратах, маркированных как «фрагменты брюшины», выявлены признаки подострого воспаления, представленного расширенными сосудами с эритростазами, диапедезными кровоизлияниями. На поверхности брюшины выявляются нити фибрина. В толще диффузная умеренная инфильтрация, представленная макрофагами, фибробластами, лимфоцитами и единичными нейтрофильными лейкоцитами. Фрагменты маточной трубы с неравномерным кровенаполнением сосудов. В образованиях правого и левого яичников выявлены метастазы Крукенберга. Гистологическая картина в обоих яичниках идентичная. В строме многочисленных кистозных полостей определяются участки инвазивной опухоли, представленной тубулярными структурами различных формы и размеров,

выстланные многоядным эпителием. Атипические клетки умеренно полиморфные с нормохромными округлыми ядрами и умеренной эозинофильной цитоплазмой. Между железистыми структурами, в десмоплазированной строме, выявляются мелкие опухолевые скопления и отдельные дискретно расположенные опухолевые клетки.

Проведено ИГХ-исследование с использованием иммунопейнера Leica Bond Max на срезах с парафиновых блоков. В опухолевых клетках отмечаются диффузная яркая экспрессия Cytokeratin 7 (клон OV-TL, Dako, Германия), CDX2 (клон DAK-CDX2, Dako, Германия), умеренная цитоплазматическая экспрессия PAX8 (Poly-clonal, Cell Marque, США). Отсутствует экспрессия CA125 (клон Ov185:1, Leica, Германия), Wilms`Tumor (клон 6F-H2, Dako, Германия), Calretinin (клон CAL6, Leica), Inhibin (клон R1, Dako), CD 56 (клон 123C3, Dako), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), Napsin A (клон IP64, Leica).

Заключение: аденокарцинома желудка, High Grade (ICD-O code 8140/3). c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – отрицательный (0). Метастазы Крукенберга в оба яичника. В брюшине и сальнике опухолевые клетки не обнаружены.

После получения данных гистологического заключения была проведена консультация врача-химиотерапевта. Рекомендовано проведение полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. Пациентке было проведено три курса полихимиотерапии.

Через 4 мес. после хирургического вмешательства женщина скончалась.

Второй клинический случай практически идентичен первому, но опухолевый процесс был верифицирован на более поздних сроках беременности.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Ю., 32 года, обратилась к врачу-онкологу Томского ООД по направлению врача акушера-гинеколога.

Из анамнеза: у пациентки ранее не были отмечены гинекологические заболевания, данная беременность первая. Наследственный анамнез отягощен по линии отца – рак желудка. Пациентка предъявляла жалобы на ноющие, тянущие боли внизу живота, которые практически не купировались спазмолитиками и токолитиками. Во время беременности женщина страдала от частой тошноты и рвоты, но считала это нормальным дискомфортом, связанным с беременностью. Пациентка находилась под наблюдением врача женской консультации,

проведенные ранее обследования не выявили каких-либо патологических отклонений от нормы.

Боли внизу живота, соответствующие преждевременным сокращениям матки, начались на 29-й нед. беременности, интенсивность болей нарастала последние 2 нед., на момент обращения боли были практически постоянными, преимущественно умеренной интенсивности.

В плане дообследования были проведены УЗИ и МРТ органов малого таза и брюшной полости: выявлены умеренный асцит и одиночное гомогенное образование в левом яичнике с подозрением на перекрут. При дополнительном обследовании по данным фиброгастродуоденоскопии была выявлена опухоль желудка с обширным местным распространением. Гистологическое заключение: аденокарцинома желудка низкой степени дифференцировки, c-erB-2 (Her2/neu) статус опухоли – положительный.

Был проведен консилиум на базе Томского ОПЦ с участием врачей-онкологов Томского ООД, по результатам которого принято решение о проведении хирургического лечения.

На 33-й нед. беременности проведено оперативное лечение в объеме: кесарево сечение, аднексэктомия слева (при ревизии был выявлен перекрут ножки), биопсия контрлатерального яичника, биопсия брюшины. Родилась живая девочка, масса тела при рождении 1620 г, оценка по шкале Апгар – 7 и 9 баллов на 1-й и 5-й мин после рождения.

Интраоперационно были выявлены следующие особенности: умеренный асцит, множественные, различного диаметра метастатические образования на большом сальнике, множественные метастазы по поверхности печени и брюшно-тазовой брюшине. Левый яичник плотно прилегал к стенке матки и фиксирован к брюшине. Гистологическое заключение: данные за опухоль Крукенберга, в опухоли левого яичника выявлена диффузная инфильтрация плохо слипающихся клеток с обильным внутрицитоплазматическим муцином и эксцентричными ядрами.

Течение послеоперационного периода было гладким, без особенностей. Гистологическое заключение по результатам биопсии брюшины и большого сальника: наличие множественного метастатического поражения.

Пациентке был выставлен окончательный диагноз: аденокарцинома желудка IV стадии. В связи с неоперабельностью процесса далее была

проведена консультация химиотерапевта, назначены курсы паллиативной химиотерапии по схеме: оксалиплатин + 5-фтор-урацил.

Пациентка умерла через 2 мес. после родов. Ребенок жив, в настоящее время растет и развивается соответственно возрасту.

Заключение. Таким образом, оба представленных случая наглядно демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз при сочетании рака желудка и беременности. По данным литературы, пятилетняя выживаемость у данной категории больных равна нулю, при этом в большинстве случаев смерть пациентки наступает в течение 6 мес. после хирургического вмешательства.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Qureshi WA, Rajan E, Adler DG, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3): 357-362. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02780-4.
2. Miyamoto S, Yamada M, Kasai Y. Anticancer drugs during pregnancy. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 Sep; 46(9): 795-804. doi: 10.1093/jco/hyw073.
3. Karowicz-Bilinska A. Carcinoid in appendix in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2022; 93(12): 1028–1029. doi: 10.5603/GPa.2021.0252.
4. Cift T, Aydogan B, Akba M, et al. Case report: gastric carcinoma diagnosed at the second trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2011; 2011: 532854. doi: 10.1155/2011/532854.
5. Pedersen BW, Storgaard L, Clausen MB, et al. Cancer under graviditeten [Cancer in pregnancy]. *Ugeskr Laeger.* 2015 Jun 29;177(27).
6. Yaghoobi M, Koren G, Nulman I. Challenges to diagnosing colorectal cancer during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2009 Sep; 55(9): 881-885.
7. Nishie H, Mizushima T, Suzuki Y, et al. Chemotherapy treatment of a pregnant woman with progressive gastric cancer. *Intern Med.* 2015; 54(10): 1207-1212. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3973.
8. Rogers JE, Woodard TL, Gonzalez GM, et al. Colorectal cancer during pregnancy or postpartum: Case series and literature review. *Obstet Med.* 2022 Jun; 15(2): 118–124. doi: 10.1177/1753495X211041228.
9. Marbut VMG, Putranto AS. Diagnosis and management of gastric cancer in pregnancy – an evidence-based case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 75: 338-344. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.109.
10. Bozkurt M, Antonoff M, Jaramillo S, et al. Gastroesophageal Cancer During Pregnancy: a Case Report and Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer.* 2019 Sep; 50(3): 634–640. doi: 10.1007/s12029-018-0093-4.
11. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, et al. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol.* 2018 Jul-Aug; 31(4): 385-394. doi: 10.20524/aog.2018.0264.
12. Maggen C, Lok CA, Cardonick E, et al.

International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Gastric cancer during pregnancy: A report on 13 cases and review of the literature with focus on chemotherapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 an; 99(1): 79-88. doi: 10.1111/aogs.13731.

13. Story L, Rafique S, Samadi N, et al. Lower gastrointestinal bleeding in pregnancy: Differential diagnosis, assessment and management. *Obstet Med*. 2021 Sep; 14(3): 129-134. doi: 10.1177/1753495X20948300.

14. Silverstein J, Post AL, Chien AJ. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020 Sep; 16(9): 545-557. doi: 10.1200/OP.20.00077.

15. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, et al. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr; 101(4): 639-644. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02730-8.

16. Constantin A, Constantin R, Achim F, et al. Pregnancy and Gastric Cancer: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023. 29;13(11): 1909. doi: 10.3390/diagnostics13111909.

17. Abdel-Rahman O, Ghosh S. Pregnancy and perinatal outcomes following exposure to antineoplastic agents around pregnancy within the US FDA Adverse Event Reporting System. *Future Oncol*. 2022 Jul; 18(21): 2635-2642. doi: 10.2217/fon-2021-1255.

18. Predescu D, Boeriu M, Constantin A, et al. Pregnancy and Colorectal Cancer, from Diagnosis to Therapeutical Management: Short Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2020 Sept-Oct; 115(5): 563-578. doi: 10.21614/chirurgia.115.5.563.

19. Song MJ, Park YS, Song HJ, et al. Prognosis of Pregnancy-Associated Gastric Cancer: An Age-, Sex-, and Stage-Matched Case-Control Study. *Gut Liver*. 2016 Sep 15; 10(5): 731-738. doi: 10.5009/gnl15323.

20. Kim J, Sun CL, Mailey B, [et al. Race

and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2010 \ Jan; 21(1): 152-160. doi: 10.1093/annonc/mdp290.

21. Ismail S.K., Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21(5): 755-769. doi: 10.1016/j.bpg.2007.05.008. PMID: 17889806.

22. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb; 107(2 Pt1): 277-84. doi: 10.1097/01.AOG.0000195059.82029.74.

23. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer – a call to action. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Apr; 18(4): 230-243. doi: 10.1038/s41571-020-00445-1

24. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004 May; 5(5): 283-291. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4