

Опыт длительного клинического наблюдения за пациентом с редким типом рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой

Л.М. Когония✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru

Л.Е. Гуревич, ORCID: 0000-0002-9731-3649

В.С. Мазурин

Е.В. Маркарова, ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Рак желудка является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний. Успехи специальных методов лечения все еще остаются неутешительными при данной нозологии, и рак желудка исторически считается рефрактерной опухолью для лечения. Поэтому этой категории больных, особенно в стадии диссеминации, в большинстве случаев рекомендуется паллиативная терапия. В последние годы использование системной химиотерапии, таргетной терапии позволило достичь значительного улучшения качества жизни и показателей выживаемости при раке желудка по сравнению с паллиативной терапией. Однако отмечаемый в последние два десятилетия существенный прогресс методов диагностики дал возможность и позволил пересмотреть подходы в терапии многих рефрактерных к химиотерапии опухолевых заболеваний. В частности, в последние годы в литературе описаны случаи ретроспективного пересмотра и изменения ранее поставленного диагноза после иммуногистохимического (ИГХ) исследования архивного материала (карциноид, нейроэндокринная опухоль, рак желудка, рак поджелудочной железы и т.д.). В настоящей статье представлен собственный опыт продолжительного периода наблюдения, особенностей динамики процесса, пересмотра диагноза и лечения пациента с редкой формой рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой. Клинический случай характеризуется длительным выживанием пациента.

Ключевые слова: рак, редкий вариант рака желудка, рак поджелудочной железы, химиотерапия, пересмотр диагноза, иммунофенотипирование опухоли

Для цитирования: Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Мазурин В.С., Маркарова Е.В. Опыт длительного клинического наблюдения за пациентом с редким типом рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой. *Медицинский совет*. 2020;(9):277–282. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-277-282.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of long-term clinical observation of a patient with a rare type of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma

Lali M. Kogoniya✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru

Larisa E. Gurevich, ORCID: 0000-0002-9731-3649

Valentin S. Mazurin

Ekaterina V. Markarova, ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Stomach cancer is one of the most frequently diagnosed cancers. The success of special methods of treatment are still disappointing in this disease, and stomach cancer has historically been considered a tumor refractory to treatment. Therefore, this category of patients, especially in the stage of dissemination, in most cases, palliative therapy is recommended. In recent years, the use of systemic chemotherapy and targeted therapy has led to a significant improvement in the quality of life and survival rates for stomach cancer compared to palliative therapy. However, significant progress in diagnostic methods over the past two decades has made it possible and possible to review approaches to the treatment of many cancer diseases that are refractory to chemotherapy. The last 2 decades, due to improved methods of diagnosis have allowed to revise approaches to the treatment of many refractory to chemotherapy of neoplastic diseases. In particular, the literature describes cases of revision and changes due to pre-existing diagnosis of IHC Research (carcinoid, NEO, stomach cancer, pancreatic cancer). This communication allows to share their own long experience of observation and treatment of a patient with a rare form of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma.

Keywords: cancer, rare gastric cancer, pancreas cancer, chemotherapy, diagnose changing, immunophenotype of tumor

For citation: Kogoniya L.M., Gurevich L.E., Mazurin V.S., Markarova E.V. Experience of long-term clinical observation of a patient with a rare type of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):277–282. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-277-282.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований [1, 2]. В последние два десятилетия в большинстве стран отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка: так, в США, странах Африки и в Индии она не превышает 10 на 100 тыс. населения. В Японии в результате активного скрининга, раннего выявления и лечения удалось снизить летальность при этом заболевании [1–3]. В США при первичном обращении рак желудка I и II стадии диагностируется в 24% случаев, в России – в 23,3%. Первично-метастатический рак желудка в США составляет 33%, в России эта цифра несколько выше – 41% [1–3]. В 85% случаев болезнь переходит в диссеминированную форму в течение следующих 2–3 лет после выявления. При этом медиана выживаемости больных с метастатическим раком желудка, получавших только поддерживающую терапию, составляет 3–4 месяца [4–7].

В настоящее время при диссеминированном раке желудка основным методом лечения является медикаментозная терапия. В последние 20 лет активно изучались различные цитостатики (цисплатин, иринотекан, метотрексат, эпирубицин, фторурацил, капецитабин, митомицин) в виде моно- или полихимиотерапии [3–7]. Метаанализ многочисленных рандомизированных исследований II и III фазы показал преимущество комбинированных схем химиотерапии, что привело к улучшению показателей общей выживаемости по сравнению с монотерапией или симптоматической поддерживающей терапией.

В настоящей статье мы хотим поделиться собственным опытом длительного наблюдения за пациентом с диагнозом редкого типа рака желудка.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент 44 лет с жалобами на боли в эпигастриальной области обратился в поликлинику по месту жительства осенью 2005 г., был обследован: по результатам УЗИ высказано подозрение о наличии опухоли поджелудочной железы. В январе 2006 г. пациент был госпитализирован в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где 18.01.2006 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме чресплевральной гастрэктомии, спленэктомии, резекции поджелудочной железы, селезеночного угла толстой кишки и левого надпочечника по поводу рака поджелудочной железы. Заключение патоморфологического исследования от 21.01.2006 г.: низкодифференцированный ацинарно-клеточный рак поджелудочной железы с прорастанием в стенку желудка (вплоть до подслизистого слоя, с изъязвлением), в селезенку, забрюшинную клетчатку (рис. 1), T4N0M0, стадия IVa. В трех лимфатических узлах малого сальника метастазов не обнаружено. Резекция желудка в проксимальном отделе не в пределах здоровых тканей – прорастание опухоли в переходнопилородную складку в непосредственной близости к

- **Рисунок 1.** Макропрепарат удаленной опухоли
- **Figure 1.** Gross specimen of the removed tumor



краю резекции, в дистальном отделе – в пределах здоровых тканей.

В послеоперационном периоде дополнительных методов лечения не применялось. Далее пациент наблюдался в поликлинике по месту жительства.

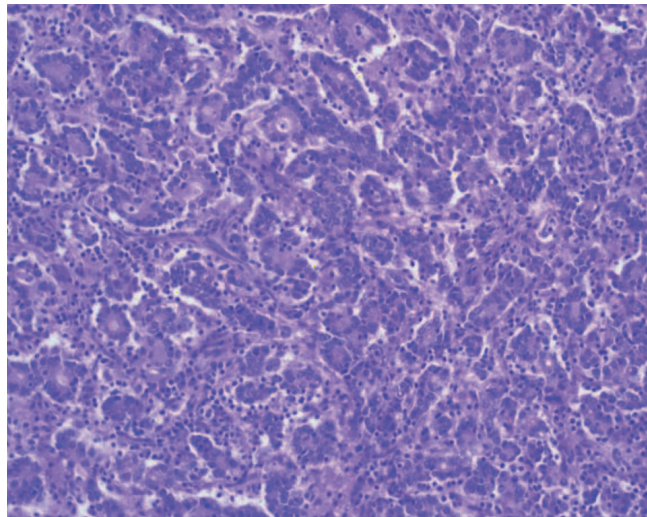
Через 4 года, в 2010 г., при контрольном обследовании выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров лимфатических узлов забрюшинного пространства, определены очаги в нижних отделах обоих легких, не верифицированные из-за категорического отказа больного. При сцинтиграфии костей скелета было выявлено накопление радиофармпрепарата в ребрах правой половины грудной клетки, правом плечевом суставе. Выявленные изменения были расценены как прогрессирование основного процесса, по поводу чего пациенту было проведено 5 курсов монохимиотерапии по схеме: гемцитабин 1 г/м² внутривенно в 1, 8, 15-й дни лечения с развитием корригируемой тромбоцитопении после каждого курса МХТ, но с эффективностью по данным сцинтиграфии костей; при контрольном обследовании от 21.07.2011 наблюдалась выраженная положительная динамика изменений в легких по сравнению с результатами КТ от 11.01.2011.

С учетом развития нехарактерной для рака поджелудочной железы клинической картины и особенностей биологического поведения опухоли, высокой степени ее чувствительности к ХТ в 2011 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского был проведен ретроспективный пересмотр биологического материала (повторное гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала). Гистологическое заключение: опухоль образована мелкими тубулярными структурами из однотипных округлых и полигональных клеток, расположенными в скудной строме с наличием в ней, а особенно в зоне роста опухоли, обильного лимфоидного инфильтрата (рис. 2).

Результаты иммуногистохимического исследования: клетки опухоли равномерно экспрессируют цитокератин 19 (рис. 3А), очагово – цитокератины 7 (рис. 3Б) и 20, муцины 1-го (рис. 3В) и 2-го типа. В лимфоидном инфильтрате

● **Рисунок 2.** Гистологическое строение: небольшие трабекулярные комплексы опухоли расположены в строме с обильным лимфоидным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином; × 250

● **Figure 2.** Histologic structure: small trabecular complexes of the tumor are located in the stroma with abundant lymphoid infiltration. Stained with hematoxylin and eosin; × 250

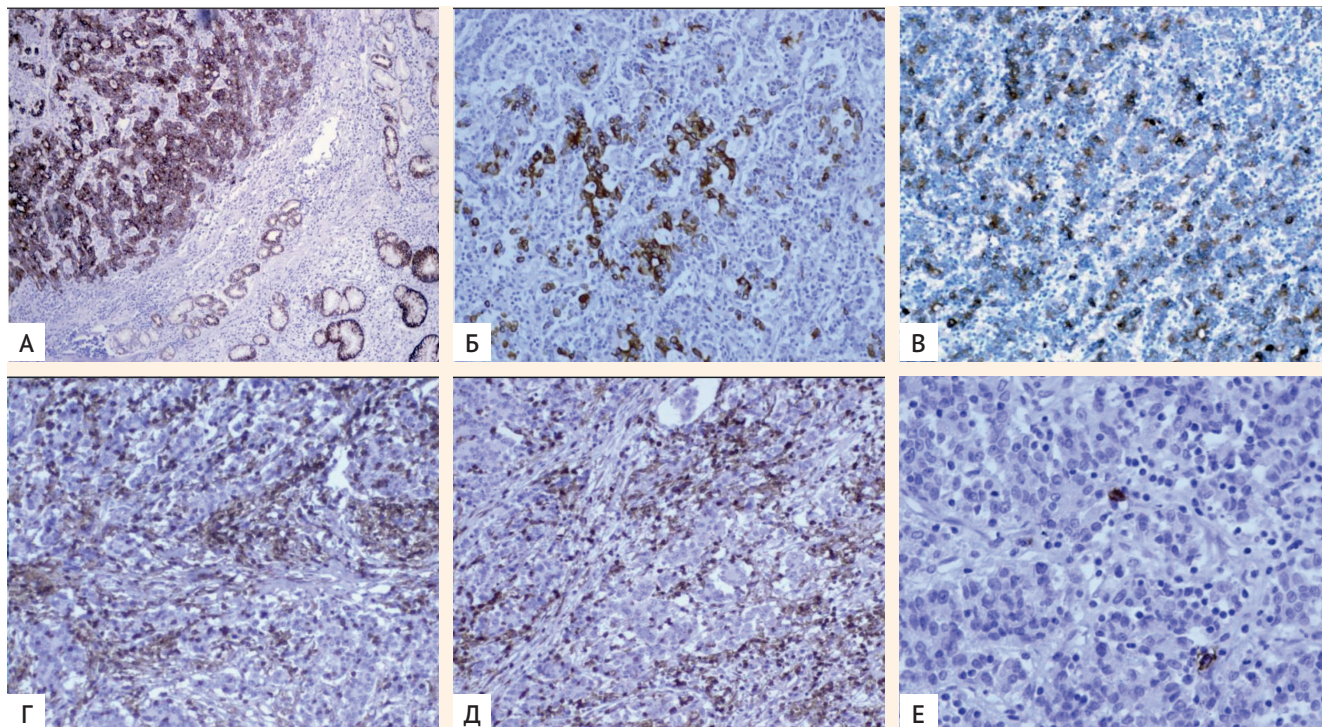


преобладает Т-клеточная популяция с единичными В-лимфоцитами (рис. 3Г, Д, Е), отсутствует экспрессия нейроэндокринных маркеров, муцинов 5А- и 6-го типов, HER-2/neu. Индекс Ki-67 в среднем составил 29,5%. Заключение: по совокупности особенностей гистологического строения опухоли и иммунофенотипа опухолевых клеток опухоль представляет собой очень редкий тип карцином желудка – карциному с лимфоэпителиомоподобной [8–10] стромой или медуллярный вариант рака желудка. Таким образом, первоначальный патоморфологический диагноз был изменен.

Окончательный диагноз «лимфоэпителиомоподобный рак желудка, вероятно, EBV-ассоциированный, T4NxM+, IV стадия». Состояние после оперативного лечения: чресплевральной гастрэктомии, спленэктомии, резекции поджелудочной железы, селезеночного угла толстой кишки и левого надпочечника в 2006 г. Очагово-инфильтративные изменения (не верифицированные) в правом легком. Явления двустороннего диффузно-очагового пневмосклероза, двусторонняя буллезная эмфизема легких. Гепатомегалия. Хронический калькулезный холецистит. Микролиты обеих почек. Визуализация лимфатических узлов: в средостении и в корне правого легкого, внутри-

● **Рисунок 3.** Иммуногистохимическое исследование

● **Figure 3.** Immunohistochemical study



А – экспрессия в опухолевых клетках и окружающей слизистой желудка цитокератина 19; × 125; Б – экспрессия в опухолевых клетках цитокератина 20; × 400; В – экспрессия в опухолевых клетках муцина 1-го типа; × 250; Г – плотный лимфоидный инфильтрат в строме опухоли; реакция с антителами к пан-лимфоцитам (OLA, клон CD45); × 250; Д – лимфоидный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов; реакция с антителами к пан-Т-лимфоцитам (клон CD45RO); × 250; Е – единичные В-лимфоциты в лимфоидном инфильтрате; реакция с антителами к пан-В-лимфоцитам (клон CD20), × 400

брюшной и забрюшинной локализации. Состояние после 14 курсов химиотерапии. Стабилизация опухолевого процесса.

С учетом изменения диагноза в МОНИКИ гистологические препараты были пересмотрены в НМНИЦ им. Н.Н. Блохина («второе мнение»), диагноз был подтвержден: картина лимфоэпителиомоподобного (медуллярного) рака с вторичным поражением поджелудочной железы. По рекомендациям НМНИЦ им. Н.Н. Блохина пациенту на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского вновь было проведено 2 курса (14.06.2012 и 19.07.2012) монокимиотерапии гемцитабином в дозе 1 г внутривенно капельно, вновь с развитием тромбоцитопении до 42 тыс. Учитывая гематологическую токсичность, с 27.08.2012 было проведено 2 курса химиотерапии по схеме: 5-фторурацил 500 мг + лейковорин 50 мг в 1–5-й дни лечения + 4 курса монокимиотерапии капецитабином по 4 таблетки 2 раза в день, каждый раз с развитием тромбоцитопении 3-й ст. Учитывая развитие гематологической токсичности после каждого курса лечения, с осени 2012 г. было решено прекратить химиотерапию. По результатам проведенного в октябре 2012 г. контрольного КТ-обследования у пациента отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Контрольные КТ-обследования больного в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были проведены в январе 2014 г., апреле 2015 г., сентябре 2017 г., ноябре 2018 г., ноябре 2019 г.: констатирована стабилизация процесса.

Таким образом, пациент в течение 14 лет наблюдается в двух учреждениях – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и НМНИЦ им. Н.Н. Блохина, у него наблюдается стабилизация процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Редкие варианты рака желудка составляют примерно 5% всех карцином желудка и включают лимфоэпителиому (лимфоэпителиомоподобную карциному), гепатоидный, плоскоклеточный, аденосквамозный рак, нейроэндокринную карциному, хориокарциному, саркомоподобную карциному и некоторые другие, еще более редкие варианты. Из них лимфоэпителиомоподобная карцинома имеет более низкий риск метастазирования в лимфатические узлы и лучший прогноз, чем другие редкие варианты опухоли желудка. Лимфоэпителиомоподобные карциномы могут возникать в разных органах, включая носоглотку, щитовидную железу, желудок, кишечник, легкие, слюнную и молочную железы, и очень похожи по морфологическому строению [6; 8; 11; 12; 13; 14, pp. 117–221]. Впервые необычный вариант рака желудка, похожего на опухоль молочной железы, описали S. Sanati, A.G. Ayala, L.P. Middleton [15]. Применительно к желудочно-кишечному тракту термины «медуллярная карцинома» и «лимфоэпителиомоподобная карцинома» часто используют как синонимы. Для этих типов карцином характерна обильная лимфоидная инфильтрация опухоли, но есть и определенные различия.

Характерными гистологическими признаками медуллярной карциномы, в т. ч. и желудка, являются следующие: рост в виде солидного пласта с четкими границами, органоидное или трабекулярное строение до 80% ткани опухоли, клетки округлой или многоугольной формы со скудной эозинофильной или амфифильной цитоплазмой, округлыми ядрами с небольшими четкими центральными ядрышками, а лимфоидный инфильтрат располагается преимущественно по периферии, перитуморально [12].

Средний возраст пациентов с лимфоэпителиомоподобными карциномами желудка составляет 54,8 года, т. е. меньше, чем при классических раках желудка [16]. Лимфоэпителиомоподобные карциномы желудка обычно образованы из небольших скоплений опухолевых клеток, образующих мелкие тубулярные или ацинарные структуры, которые располагаются в плотном лимфоидном инфильтрате. Установлено, что в большинстве случаев развитие лимфоэпителиомоподобных карцином связано с вирусом Эпштейна – Барр (EBV), реже – с микросателлитной нестабильностью (MLH-1), причем для патогенеза этих опухолей они являются взаимоисключающими. Было замечено, что ассоциация лимфоэпителиомоподобных карцином с EBV чаще встречается в опухолях верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, слюнных желез, тимуса, а в опухолях кожи, печени, желчного пузыря, мочевыводящих путей и шейки матки такую связь установить не удалось [16, 17]. A.P. Burke, T.S. Yen, K.M. Shekitka et al. [7] описали «лимфоэпителиальную карциному» желудка, которая была ассоциирована с EBV, а в 1991 г. описали еще 2 случая недифференцированного рака желудка, ассоциированного с EBV [18, 19]. В статьях авторы отмечают большое сходство этих опухолей с соответствующим раком носоглотки. Особенностью EBV-положительных раков является равномерная диффузная экспрессия вируса во всех опухолевых клетках и ее отсутствие в нормальном эпителии органа, очагах дисплазии и лимфоидных клетках. Механизм, по которому происходит инфицирование эпителиальных клеток желудка, пока плохо изучен. У пациентов с EBV-ассоциированной карциномой желудка повышены антитела к EBV-связанным антигенам [19].

K.L. Grogg, C.M. Lohse, S. Pankratz et al. [9] сделали важный вывод, что в желудке карциномы с лимфоидной стромой связаны либо с микросателлитной нестабильностью MSI (медуллярная карцинома), либо с EBV (лимфоэпителиомоподобная карцинома), и для их патогенеза они являются взаимоисключающими событиями [9]. К тому же существуют и морфологические признаки, которые позволяют разделить эти два типа опухолей. Очевидно, что существует два отдельных пути генеза медуллярных и лимфоэпителиомоподобных карцином желудка. Есть данные, что для лимфоэпителиомоподобных и медуллярных карцином характерно более благоприятное клиническое течение, чем для аденокарциномы этих же органов [13, 19].


Медуллярный рак желудка чаще всего локализуется в дистальном отделе желудка, обычно у мужчин старше 50 лет, и он отличается более благоприятным прогнозом, чем недифференцированный рак, с которым его иногда путают. Так, по данным литературы, у пациента с диагнозом

«медуллярный рак желудка» в течение 30 месяцев наблюдения не было отмечено рецидивов заболевания [20, 21].

Сложности диагностики в представленном нами случае обусловлены редкостью и недостаточной изученностью этого типа рака желудка, и только нетипичное клиническое течение заболевания с длительным выживанием пациента заставило ретроспективно пересмотреть первичный диагноз. В то время мы также не имели возможности определить ассоциацию опухоли с вирусом Эпштейна – Барр или микросателлитную нестабильность, поэтому обсуждались оба диагноза: медуллярный рак и лимфоэпителиомоподобная карцинома. По данным S. Sanati et al. [15], важными иммуногистохимическими маркерами при постановке диагноза лимфоэпителиомоподобной карциномы являются цитокератины, а также CD20, CD3 и CD5 для выявления популяции В- и Т-клеток или CD15, CD30. В нашем случае клетки опухоли экспрессировали цитокератин 19, в отдельных клетках цитокератины 7 и 20, а лимфоидный инфильтрат был представлен

Т-клеточной популяцией. Особенности морфологической картины и иммунофенотипа клеток опухоли, а также длительное выживание пациента со стабилизацией опухолевого процесса (в течение 14 лет) позволили нам поставить окончательный диагноз «лимфоэпителиомоподобная карцинома желудка, вероятно, EBV-ассоциированная».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение еще раз подчеркивает важность внимательного подхода к постановке первичного диагноза, особенно при редких формах опухолей. На современном этапе появились новые методы иммуногистохимической диагностики и генетического скрининга, которые позволяют уточнить диагноз и использовать для лечения новые терапевтические алгоритмы. 

Поступила / Received 18.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.05.2020

Принята в печать / Accepted 10.06.2020

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/malignant_tumors.
- Когония Л.М., Корилюкова А.Г. Метастатический рак желудка: новое в лекарственной терапии. *Альманах клинической медицины*. 2013;(29):65–70. doi: 10.18786/2072-0505-2013-29-65-70.
- Королева О.А., Когония Л.М., Бяхова М.М., Титов А.Г. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(2):64–75. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75.
- Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. (ред.). *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. 4-е изд., расш. и перераб. М.: Практическая медицина; 2018. 686 с.
- Титов А.Г., Когония Л.М., Шестаковская Е.Е., Мелконян Л.Э. Методика стебельчатой подложной гастростомы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2016;(3):20–27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27021759>.
- Bittar Z., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2013;8:184. doi: 10.1186/1746-1596-8-184.
- Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377–380. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163534/>.
- Chetty R. Gastrointestinal cancers accompanied by a dense lymphoid component: an overview with special reference to gastric and colonic medullary and lymphoepithelioma-like carcinomas. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1062–1065. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201067.
- Grogg K.L., Lohse C.M., Pankratz V.S., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocytic-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol*. 2003;16(7):641–651. doi: 10.1097/01.MP.0000076980.73826.CO.
- Huang K.H., Wang R.F., Yang M.H., Wu C.W., Fang W.L., Li A.F. et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):523–528. doi: 10.1002/jso.23279.
- Jeong A.K., Park S.B., Kim Y.M., Ko B.K., Yang M.J., Kwon W.J. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):485–488. doi: 10.7863/jum.2010.29.3.485.
- Jessurun J., Romero-Guadarrama M., Manivel J.C. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol*. 1999;30(7):843–848. doi: 10.1016/S0046-8177(99)90146-6.
- Kulka J., Kovacszy I., Svastics E., Berta M., Füle T. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus-, but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol*. 2008;39(2):298–301. doi: 10.1016/j.humpath.2007.08.006.
- Lee S.-M., Kim K.-M., Ro J.Y. Variants of Gastric Carcinoma: Morphologic and Therapeutic Importance. In: Lazar D. (ed.). *Gastric Carcinoma-New Insights into Current Management*. IntechOpen; 2013. doi: 10.5772/54342.
- Sanati S., Ayala A.G., Middleton L.P. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: report of a case mimicking lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2004;8(5):309–315. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2004.07.012.
- Song H.-J., Srivastava A., Lee J., Kim Y.S., Kim K.-M., Kang W.K. et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(1):84–92. E2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.002.
- Nagaraja V., Eslick G.D. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):143–154. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.107.
- Ilvan S., Celik V., Ulker Akyildiz E., Senel Bese N., Ramazanoglu R., Calay Z. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: is it a distinct entity? Clinicopathological evaluation of two cases and review of the literature. *Breast*. 2004;13(6):522–526. doi: 10.1016/j.breast.2004.06.010.
- Shibata D., Tokunaga M., Uemura Y., Sato E., Tanaka S., Weiss L.M. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol*. 1991;139(3):469–474. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1653517/>.
- Sano T., Coit D.G., Kim H.H., Roviello F., Kassab P., Wittekind C. et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217–225. doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
- Mitchell A., Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphological description of a presumed immune-mediated event. *Diagn Pathol*. 2014;9:204. doi: 10.1186/s13000-014-0204-x.

References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow state medical research Institute – branch of the Federal state medical research CENTER of radiology of the Ministry of health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/malignant_tumors.
- Kogoniya L.M., Korilyukova A.G. Metastatic cancer of the stomach (what's new in drug therapy). *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2013;(29):65–70. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2013-29-65-70.
- Koroleva O.A., Kogoniya L.M., Byakhova M.M., Titov A.G. Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumours*. 2018;8(2):64–75. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75.
- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. (ed.). *Manual on Chemotherapy of Tumor Diseases*. 4th ed., enl. and rev. Moscow: Practical medicine; 2018. 686 p.
- Titov A.G., Kogoniya L.M., Shestakovskaya E.E., Melkonyan L.E. The technique of stalked subcutaneous gastrostomy. *Vestnik khirurgicheskoy gastro-*

- ehnterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2016;(3):20–27. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27021759>.
6. Bittar Z., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2013;8:184. doi: 10.1186/1746-1596-8-184.
 7. Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377–380. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163534/>.
 8. Chetty R. Gastrointestinal cancers accompanied by a dense lymphoid component: an overview with special reference to gastric and colonic medullary and lymphoepithelioma-like carcinomas. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1062–1065. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201067.
 9. Grogg K.L., Lohse C.M., Pankratz V.S., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol*. 2003;16(7):641–651. doi: 10.1097/01.MP.0000076980.73826.CO.
 10. Huang K.H., Wang R.F., Yang M.H., Wu C.W., Fang W.L., Li A.F. et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):523–528. doi: 10.1002/jso.23279.
 11. Jeong A.K., Park S.B., Kim Y.M., Ko B.K., Yang M.J., Kwon W.J. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):485–488. doi: 10.7863/jum.2010.29.3.485.
 12. Jessurun J., Romero-Guadarrama M., Manivel J.C. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol*. 1999;30(7):843–848. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90146-6.
 13. Kulka J., Kovalszky I., Svastics E., Berta M., Füle T. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus; but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol*. 2008;39(2):298–301. doi: 10.1016/j.humpath.2007.08.006.
 14. Lee S.-M., Kim K.-M., Ro J.Y. Variants of Gastric Carcinoma: Morphologic and Therapeutic Importance. In: Lazar D. (ed.). *Gastric Carcinoma-New Insights into Current Management*. IntechOpen; 2013. doi: 10.5772/54342.
 15. Sanati S., Ayala A.G., Middleton L.P. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: report of a case mimicking lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2004;8(5):309–315. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2004.07.012.
 16. Song H.-J., Srivastava A., Lee J., Kim Y.S., Kim K.-M., Kang W.K. et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(1):84–92. E2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.002.
 17. Nagaraja V., Eslick G.D. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):143–154. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.107.
 18. Ilvan S., Celik V., Ulker Akyildiz E., Senel Bese N., Ramazanoglu R., Calay Z. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: is it a distinct entity? Clinicopathological evaluation of two cases and review of the literature. *Breast*. 2004;13(6):522–526. doi: 10.1016/j.breast.2004.06.010.
 19. Shibata D., Tokunaga M., Uemura Y., Sato E., Tanaka S., Weiss L.M. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol*. 1991;139(3):469–474. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1653517/>.
 20. Sano T., Coit D.G., Kim H.H., Roviello F., Kassab P., Wittekind C. et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217–225. doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
 21. Mitchell A., Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphologic description of a presumed immune-mediated event. *Diagn Pathol*. 2014;9:204. doi: 10.1186/s13000-014-0204-x.

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: lali51@yandex.ru

Гуревич Лариса Евсеевна, д.биол.н., профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Мазурин Валентин Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим торакальным отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения консультативно-диагностического центра, ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: katemarkarova@mail.ru

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: lali51@yandex.ru

Larisa E. Gurevich, Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher of the Morphological Department of Oncology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Valentin S. Mazurin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Science section of the Thoracic Surgery Unit, Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Ekaterina V. Markarova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Surgery Unit of the Consultation and Diagnostic Center, Assistant Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; ORCID: 0000-0002-2028-566X; e-mail: katemarkarova@mail.ru