

Для цитирования: Завьялова М.В., Завьялов А.В., Пудова Е.С., Куценко И.Г., Егунова М.А., Кляус К.А., Орёл Д.А., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Генерализованное лимфогенное метастазирование с поражением паренхиматозных органов при раке желудка (случай из практики). Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 189–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198

For citation: Zavyalova M.V., Zavyalov A.V., Pudova E.S., Kutsenko I.G., Egunova M.A., Klyaus K.A., Orel D.A., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Generalized lymphogenous metastasis involving parenchymal organs in gastric cancer (case report). Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 189–198. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-189-198

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

М.В. Завьялова^{1,2}, А.В. Завьялов¹, Е.С. Пудова^{1,2}, И.Г. Куценко¹,
М.А. Егунова¹, К.А. Кляус¹, Д.А. Орёл¹, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Генерализованное метастатическое поражение паренхиматозных органов при раке желудка чаще всего объясняют гематогенным распространением опухолевых клеток. Обширное лимфогенное метастазирование поражает отдаленные регионы лимфоузлов и серозные оболочки. Практически отсутствуют сведения о массивном метастатическом поражении паренхиматозных органов в результате опухолевой эмболии их лимфатических сосудов. Данный случай демонстрирует именно такое распространение опухолевого процесса. **Цель исследования** – демонстрация случая летального исхода при раке желудка с генерализованным лимфогенным метастатическим поражением паренхиматозных органов. **Описание случая летального исхода.** Представлен случай летального исхода с обширным лимфогенным метастазированием рака желудка с поражением паренхиматозных органов. Пациентка, 56 лет, получала симптоматическое лечение в течение 11 койко-дней в стационаре общехирургического профиля с диагнозом: Рак желудка, IV стадия. Состоявшееся желудочное кровотечение. Во время патологоанатомического исследования обнаружена обширная лимфоваскулярная инвазия с массивной эмболией лимфатических сосудов брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки и практически всех органов за исключением головного мозга. Опухолевые эмболы в лимфатических сосудах интенсивно экспрессировали субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также субъединицу ламинина $\gamma 2$. **Заключение.** Обширное метастатическое поражение паренхиматозных органов может быть результатом опухолевой эмболии лимфатических сосудов. Данный вариант прогрессирования может быть ассоциирован с экспрессией опухолевыми клетками субъединиц интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также субъединицы ламинина $\gamma 2$.

Ключевые слова: генерализованное лимфогенное метастазирование, рак желудка, опухолевая эмболия лимфатических сосудов, субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, субъединица ламинина $\gamma 2$.

GENERALIZED LYMPHOGENOUS METASTASIS INVOLVING PARENCHYMAL ORGANS IN GASTRIC CANCER (CASE REPORT)

M.V. Zavyalova^{1,2}, A.V. Zavyalov¹, E.S. Pudova^{1,2}, I.G. Kutsenko¹,
M.A. Egunova¹, K.A. Klyaus¹, D.A. Orel¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter²

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Generalized metastases to parenchymatous organs in gastric cancer are usually associated with hematogenous spread of cancer cells. Generalized lymphogenous metastasis involves the spread of cancer cells to distant lymph nodes and serous membranes. There is very little information on generalized metastases to parenchymatous organs due to tumor embolism of their lymphatic vessels. **Objective:** to present a fatal case with generalized lymphogenous metastases to parenchymatous organs. **Case presentation.** A 56-year-old female patient with gastric cancer presented to the hospital with generalized lymphogenous metastases to parenchymatous organs. The patient received palliative treatment in the hospital for 11 days. The pathological examination showed extensive lymphovascular invasion with massive embolism of the lymphatic vessels of the peritoneum, pleura, pericardium, retroperitoneal tissue and almost all organs except the brain. Tumor emboli in the lymphatic vessels intensively expressed integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, as well as the laminin subunit $\gamma 2$. **Conclusion.** Widespread metastases to parenchymatous organs may be caused by tumor embolism of the lymphatic vessels. This variant of progression may be associated with the expression of integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, as well as the laminin subunit $\gamma 2$ by tumor cells.

Key words: generalized lymphogenous metastasis, gastric cancer, tumor embolism of lymphatic vessels, integrin subunits $\alpha 6$ and $\beta 4$, laminin subunit $\gamma 2$.

Актуальность

Массивное метастатическое поражение внутренних органов является одной из основных причин наступления летальных исходов при карциномах разной локализации, в том числе при раке желудка [1, 2]. Чаще механизм генерализованного метастазирования связывают с гематогенным распространением злокачественного новообразования. Обширное лимфогенное метастазирование при раке желудка, как правило, сопровождается поражением отдаленных бассейнов лимфооттока и серозных оболочек, а также яичников. Поражение яичников обусловлено коротким расстоянием между желудочными лимфатическими узлами и цистерной грудного протока [3]. Ключевым условием такого варианта прогрессирования является возникновение ретроградного тока лимфы [4–6]. Согласно данным литературы, механизмы ретроградного лимфатического распространения раковых клеток объясняются следующими моментами: повышением внутрилимфатического давления ниже по течению, вызванным лимфатической обструкцией вследствие раковой инвазии или внешним давлением прилегающих тканей; сократительной дисфункцией лимфатической стенки, вызванной опухолевым тромбозом или действием физиологически активных веществ (таких как VEGF-C, который может быть высво-

божден раковыми клетками или лимфатическими эндотелиальными клетками); периодической регургитацией лимфатического клапана, вызванной лимфангиэктазией или адгезией раковых клеток к лимфатическим эндотелиальным клеткам [7–9]. Однако причина изменения маршрута лимфотока остается неизвестной. Некоторые исследователи связывают это с антероградным перемещением через вновь созданный обходной путь и коллатеральные лимфатические сосуды [10]. Прогностическими критериями генерализованного лимфогенного метастазирования при раке желудка являются диффузный или перстневидноклеточный гистотипы, а также лимфоваскулярная инвазия. По данным большинства исследований, паренхиматозные органы при раке желудка вовлекаются в метастатический процесс гематогенным путем [11]. Сведения о лимфогенном генерализованном поражении паренхиматозных органов крайне скудны.

Клиническое наблюдение

Представлены результаты патологоанатомического исследования случая летального исхода с генерализованным лимфогенным метастатическим поражением паренхиматозных органов при раке желудка IV стадии. Пациентка, 56 лет, в течение 11 койко-дней получала симптоматиче-

ское лечение в общирургическом стационаре по поводу прогрессирования опухолевого процесса, осложнившегося желудочным кровотечением.

Анамнез заболевания составил около 2 мес. при обследовании в условиях Томского областного онкологического диспансера установлен диагноз: низкодифференцированная аденокарцинома желудка (субтотальное поражение, метастазы в перигастральные лимфоузлы и в легкие IV стадия (T4N2M1)). С учетом распространенности процесса и низкого соматического статуса решением онкологического консилиума рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства.

Согласно данным проведенного патологоанатомического исследования, серозная оболочка желудка была тусклой, с диффузно расположенными рыхлыми светло-серыми нитями и пленками, с многочисленными плотными узелками светло-серого цвета, диаметром от 5 до 7 мм (рис. 1А). Стенка желудка диффузно уплотнена за счет разрастания бугристой плотной светло-серой ткани с участками распада, пропитанными кровью

(рис. 1Б). Опухоль распространялась на всю толщу стенки желудка и врастала в левую долю печени. Париетальный и висцеральный листки брюшины тусклые, с рыхлыми сероватыми пленками и нитями и с диффузно расположенными многочисленными плотными светло-серыми узелками, диаметром от 2 до 10 мм (рис. 2А, Б).

Оба яичника увеличены, замещены плотной светло-серой тканью (рис. 1В). В параметрии и в серозной оболочке маточных труб и матки – множественные нечетко отграниченные узлы светло серого цвета, плотной консистенции. Один из узлов (диаметром 5 см) врастал в стенку матки более чем на 2/3 толщины миометрия (рис. 1 Г).

Многочисленные диффузно расположенные плотные светло-серые узелки, диаметром от 2 до 10 мм, определялись в париетальной и висцеральной плевре (рис. 2 В, Г), легких, перикарде (рис. 2 Д, Е), миокарде, капсуле и поверхности печени, параректальной клетчатке и серозной оболочке прямой кишки. Восьмой сегмент левого легкого и надпочечники диффузно уплотнены, замещены светло-серой

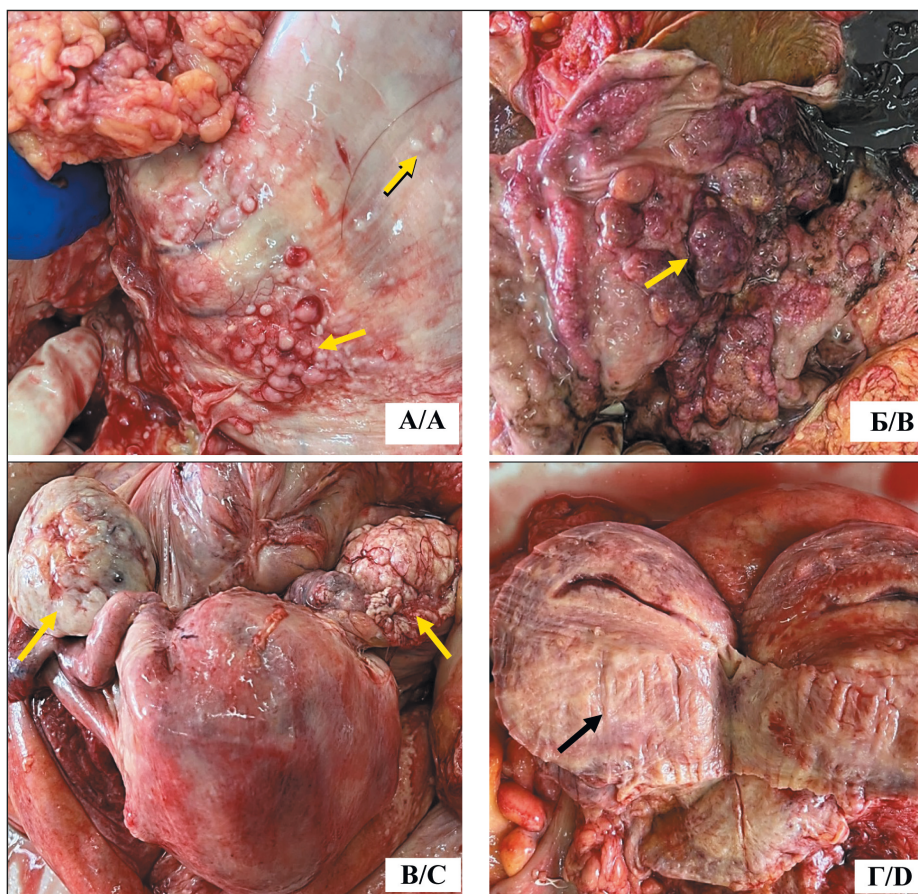


Рис. 1. Макроскопическая картина: А – серозная оболочка желудка с многочисленными светло-серыми плотными очагами (желтые стрелки); Б – в желудке разрастание бугристой ткани с участками распада, имbibированными кровью (желтая стрелка); В – яичники значительно увеличены, замещены плотной светло-серой тканью (желтые стрелки); Г – со стороны серозной оболочки в стенку матки врастает нечетко отграниченный плотный светло-серый узел (черная стрелка).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Macroscopic image: А – serous membrane of the stomach with numerous light gray dense foci (yellow arrows); В – in the stomach there is a proliferation of tuberosus tissue with areas of decay imbibed with blood (yellow arrow); С – ovaries are significantly enlarged, replaced by dense light gray tissue (yellow arrows); D – from the side of the serous membrane, a vaguely demarcated dense light gray node grows into the wall of the uterus (black arrow). Note: created by the authors

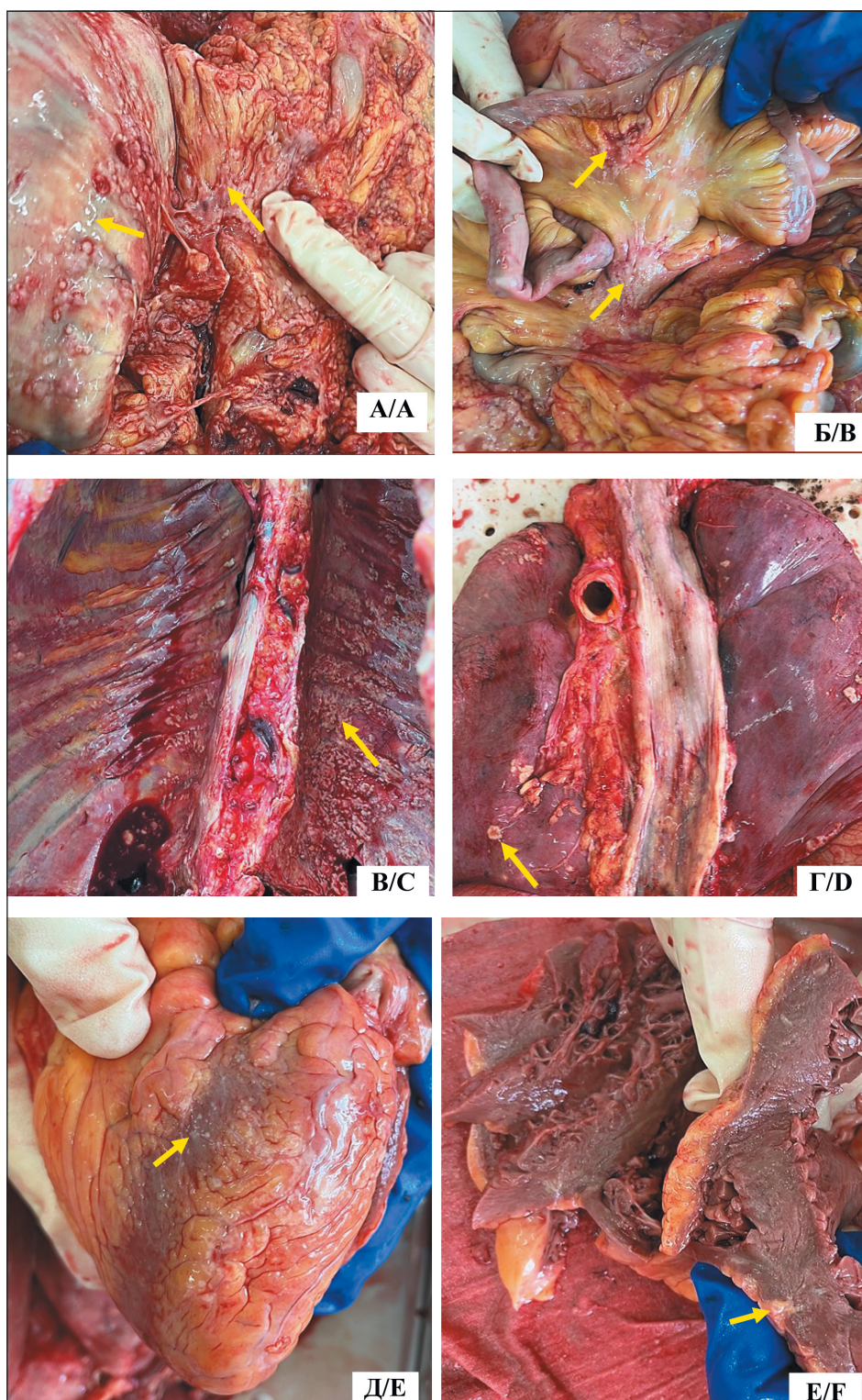


Рис. 2. Макроскопическая картина: А – висцеральная брюшина с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Б – висцеральная брюшина с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); В – париетальная плевра с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Г – висцеральная плевра с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Д – висцеральный перикард с многочисленными светло-серыми плотными узлами (желтая стрелка); Е – со стороны висцерального перикарда в миокард врастает плотная светло-серая ткань (желтая стрелка). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Macroscopic image: А – visceral peritoneum with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); В – visceral peritoneum with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); С – parietal pleura with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); D – visceral pleura with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); E – visceral pericardium with numerous light gray dense nodes (yellow arrow); F – from the side of the visceral pericardium, dense light gray tissue grows into the myocardium (yellow arrow).

Note: created by the authors

тканью. Перибронхиальные, бифуркационные, паратрахеальные, левый надключичный, правые и левые аксиллярные лимфоузлы, пупочное кольцо были увеличенными, плотными, замещенными светло-серой тканью. В области ворот печени, гепатодуоденальной связки – конгломерат увеличенных лимфоузлов, замещенных плотной светло-серой тканью.

По результатам гистологического исследования в желудке определялось разрастание опухолевой ткани с поражением всей толщи стенки органа и с врастанием в жировую клетчатку малой кривизны. Опухолевая ткань представлена полями полиморфных опухолевых клеток с большим числом митозов, с наличием перстневидных

клеточных элементов, что соответствовало такому гистологическому типу, как диффузный рак желудка G3, high grade, что в англоязычной литературе определяется как дискогезивная карцинома (рис. 3 А).

В стенке желудка и в жировой клетчатке малой кривизны обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах, опухоль обладала выраженным периневральным ростом. Интересной находкой явилось обнаружение лимфогенных метастазов в паренхиматозных органах. В ткани поджелудочной железы, печени, почек, надпочечников обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических

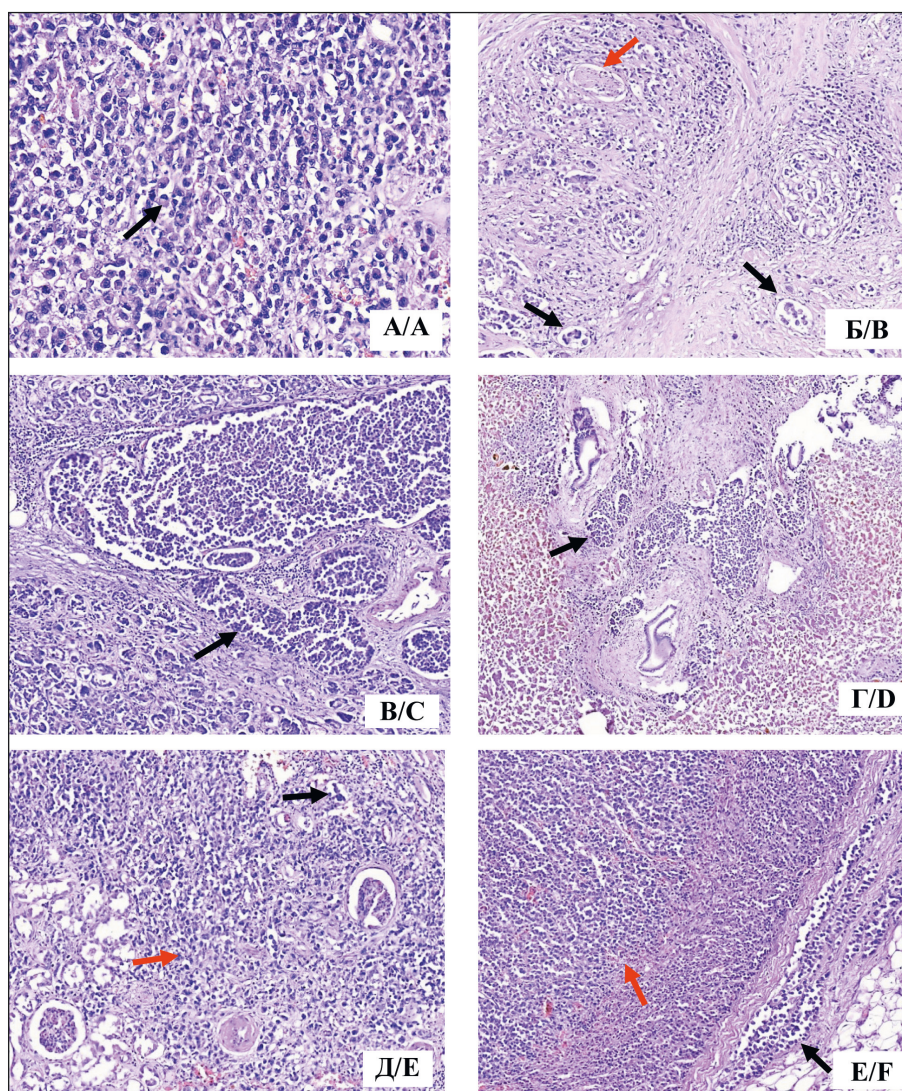


Рис. 3. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином: А – опухолевая ткань в стенке желудка, $\times 400$; Б – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах стенки желудка (черные стрелки), периневральный рост (красная стрелка), $\times 200$; В – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах поджелудочной железы (черная стрелка), $\times 200$; Г – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах печени (черная стрелка), $\times 100$; Д – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах почки (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани в почке (красная стрелка), $\times 200$; Е – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах капсулы надпочечника (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани в надпочечнике (красная стрелка), $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Microphoto. Hematoxylin and eosin staining: А – tumor tissue in the wall of the stomach, $\times 400$; Б – tumor emboli in the lymphatic vessels of the stomach wall (black arrows), perineural growth (red arrow), $\times 200$; В – tumor emboli in the lymphatic vessels of the pancreas (black arrow), $\times 200$; Д – tumor emboli in the lymphatic vessels of the liver (black arrow), $\times 100$; Е – tumor emboli in the lymphatic vessels of the kidney (black arrow), proliferation of tumor tissue in the kidney (red arrow), $\times 200$; F – tumor emboli in the lymphatic vessels of the adrenal capsule (black arrow), proliferation of tumor tissue in the adrenal gland (red arrow), $\times 200$. Note: created by the authors

сосудах и многочисленные очаги разрастания опухолевой ткани, замещающие паренхиму перечисленных органов. Опухолевые эмболы обнаруживались и в лимфатических сосудах трабекул селезенки (рис. 3 Б–Е).

В легких определялось разрастание опухолевой ткани в плевре, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах плевры, а также опухолевые эмболы в лимфатических сосудах по ходу ветвей легочной артерии, легочных вен с формированием «муфтообразных опухолевых инфильтратов», в стенках бронхов, в межальвеолярных перегородках, а также многочисленные поля разрастания опухолевой ткани с десмопластической реакцией стромы. Перибронхиальные, бифуркационные и паратрахеальные лимфоузлы были тотально замещены опухолевой тканью. Опухолевые эмболы обнаруживались в афферентных и эфферентных лимфатических сосудах.

В перикарде выявлены многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах и очаги разрастания опухолевой ткани. Опухолевая ткань врастала со стороны эпикарда в миокард, в котором также обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы в лимфатических сосудах.

В лимфатических сосудах широкой связки матки, серозной оболочки маточной трубы, серозной оболочки матки выявлялись многочисленные опухолевые эмболы (рис. 4 А). Опухолевая ткань со стороны серозной оболочки врастала в ткань стенки матки, инвазируя более 2/3 толщины миометрия. В лимфатических сосудах брюшины, покрывающей яичники, а также в ткани яичников обнаруживались многочисленные опухолевые эмболы и обширные поля разрастания опухолевой ткани, замещающие ткань яичников за исключением структуры белых тел (рис. 4 Б–Г).

Разрастание опухолевой ткани с замещением паренхимы органов и многочисленные опухолевые эмболы определялись во всех макроскопически измененных органах, лимфатических узлах, в афферентных и эфферентных лимфатических сосудах, что является уникальной чертой описанного клинического случая. Кроме того, обнаружилось тотальное метастатическое поражение левого надключичного лимфоузла, правых и левых аксиллярных лимфоузлов, пупочного кольца, параректальной клетчатки.

При уточнении типа сосудов, содержащих опухолевые эмболы, методом иммуногистохими-

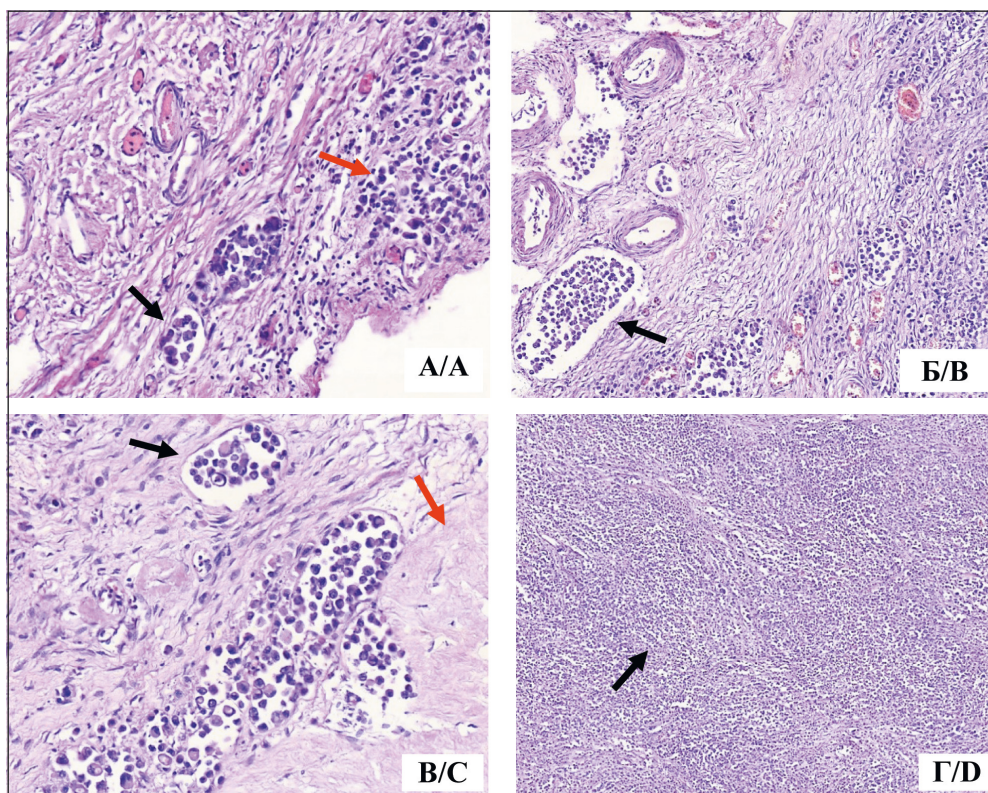


Рис. 4. Микрофото. Окраска гематоксилином и эозином: А – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах серозной оболочки матки (черная стрелка), разрастание опухолевой ткани (красная стрелка), ×400; Б – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах брюшины, покрывающей яичник (черная стрелка), ×200; В – опухолевые эмболы в лимфатических сосудах яичника (черная стрелка), белое тело (красная стрелка), ×400; Г – разрастание опухолевой ткани в яичнике (черная стрелка), ×100.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Microphoto. Hematoxylin and eosin staining: А – tumor emboli in the lymphatic vessels of the serous membrane of the uterus (black arrow), proliferation of tumor tissue (red arrow), ×400; В – tumor emboli in the lymphatic vessels of the peritoneum covering the ovary (black arrow), ×200; С – tumor emboli in the lymphatic vessels of the ovary (black arrow), white body (red arrow), ×400; D – proliferation of tumor tissue in the ovary (black arrow), ×100. Note: created by the authors

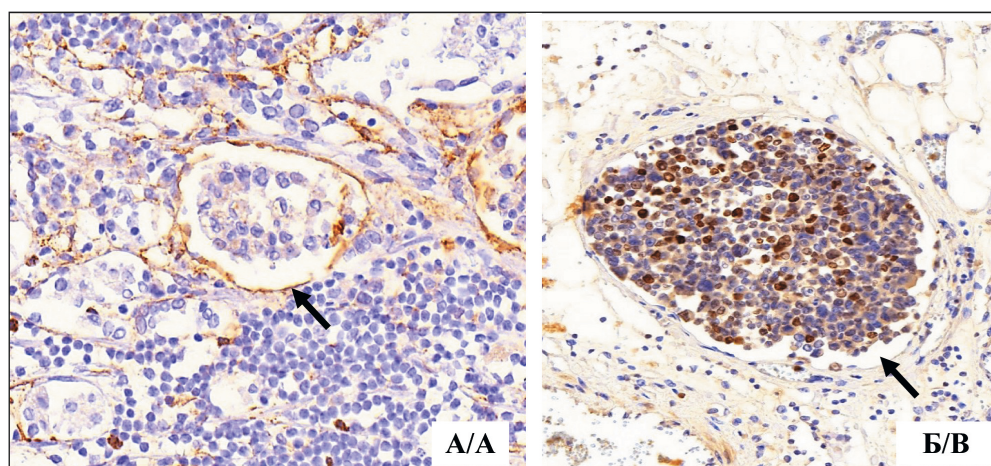


Рис. 5. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – позитивная экспрессия Podoplanin (Clone D2-40) в эндотелии лимфатических сосудов, содержащих опухолевые эмболы (черная стрелка), $\times 400$; Б – позитивная экспрессия Ki67 в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 200$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Microphoto. Immunohistochemical study: A – positive expression of Podoplanin (Clone D2-40) in the endothelium of lymphatic vessels containing tumor emboli (black arrow), $\times 200$; B – positive expression of Ki67 in tumor embolus cells (black arrow), $\times 200$. Note: created by the authors

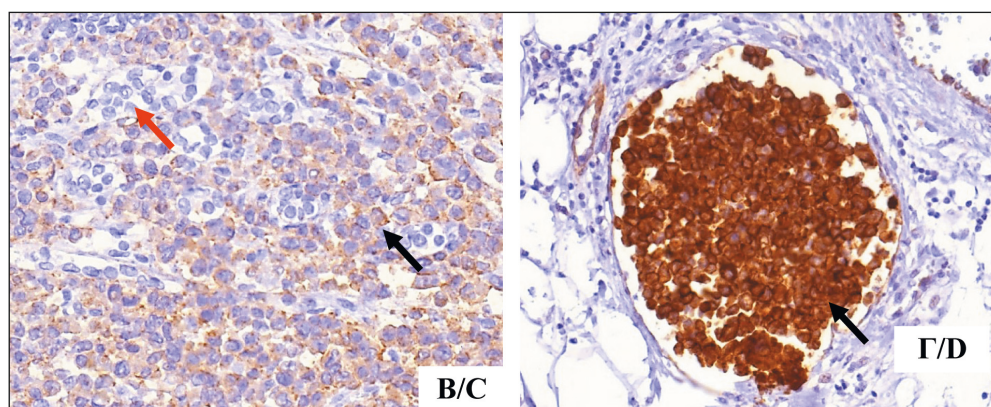


Рис. 6. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – гетерогенная экспрессия интегрина $\alpha 6$ в клетках первичной опухоли: позитивная (черная стрелка) и негативная (красная стрелка), $\times 600$; Б – гомогенная позитивная экспрессия интегрина $\alpha 6$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$; В – гетерогенная экспрессия интегрина $\beta 4$ в клетках первичной опухоли: позитивная (черная стрелка) и негативная (красная стрелка), $\times 600$; Г – гомогенная позитивная экспрессия интегрина $\beta 4$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Microphoto. Immunohistochemical study: A – heterogeneous expression of $\alpha 6$ integrin in primary tumor cells: positive (black arrow) and negative (red arrow), $\times 600$; B – homogeneous positive expression of $\alpha 6$ integrin in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$; C – heterogeneous expression of $\beta 4$ integrin in primary tumor cells: positive (black arrow) and negative (red arrow), $\times 600$; D – homogeneous positive expression of $\beta 4$ integrin in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$. Note: created by the authors

ческого исследования с применением Anti-Human Podoplanin (Clone D2-40) оказалось, что эмболизированы были лимфатические сосуды. В опухолевых эмболах определялась высокая пролиферативная активность (рис. 5).

Было выполнено исследование экспрессии субъединиц интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$ в случаях генерализованного канцероматозного лимфангита с массивным метастатическим поражением лимфоузлов разных регионов. Оказалось, что в первичной опухоли действительно наблюдалась гетерогенная экспрессия субъединиц $\alpha 6$ и $\beta 4$, в то время как в опухолевых эмболах в лимфатических сосудах присутствовала гомогенная позитивная экспрессия – все опухолевые клетки экспрессировали

ли этот маркер (рис. 6). Кроме того, как в клетках первичной опухоли, так и в клетках опухолевых эмболов определялась позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ (рис. 7).

Заключение

Неблагоприятное течение опухолевого процесса в данном клиническом случае было обусловлено биологической природой опухоли – диффузным типом рака желудка. Опухоль обладала высокой пролиферативной активностью, выраженным интра- и экстрамуральным периневральным ростом, массивной интра- и экстрамуральной лимфоваскулярной инвазией. Быстрый темп роста способствовал распаду опухоли, который привел

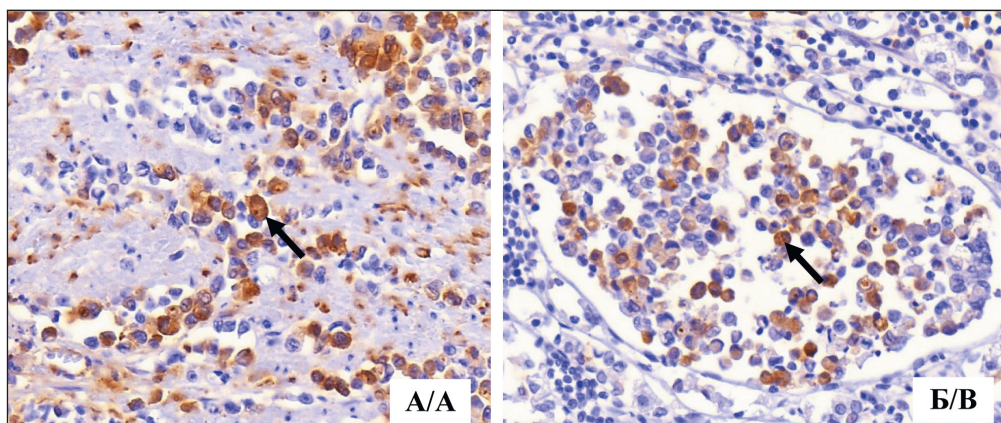


Рис. 7. Микрофото. Иммуногистохимическое исследование: А – позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ в клетках первичной опухоли (черная стрелка), $\times 600$; Б – позитивная гетерогенная экспрессия ламинина $\gamma 2$ в клетках опухолевого эмбола (черная стрелка), $\times 400$. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 7. Microphoto. Immunohistochemical study: А – positive heterogeneous expression of laminin $\gamma 2$ in the cells of the primary tumor (black arrow), $\times 600$; B – positive heterogeneous expression of laminin $\gamma 2$ in tumor embolus cells (black arrow), $\times 400$.

Note: created by the authors

к возникновению желудочного кровотечения. Выраженный периневральный рост обуславливал развитие нарастающего болевого синдрома.

Обширная лимфоваскулярная инвазия привела к обширному метастатическому поражению региональных лимфоузлов. Быстрый рост и тотальное замещение лимфоузлов способствовали повышению давления в лимфатической системе желудка, а далее брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки. Повышение гидростатического давления в лимфатических сосудах способствовало открытию клапанов лимфатических сосудов, что привело к ретроградному току лимфы и массивной эмболии лимфатических сосудов брюшины, плевры, перикарда, забрюшинной клетчатки. За этим последовало обширное метастатическое поражение практически всех органов, за исключением головного мозга.

В нашем исследовании дискогезивные клетки опухолевых эмболов в лимфатических сосудах ин-

тенсивно экспрессировали субъединицы интегринов $\alpha 6$ и $\beta 4$, а также ламинин – лиганд гетеродимера $\alpha 6 \beta 4$. Эти факты позволяют нам предположить, что существенным звеном развития канцероматозного лимфангита может быть приобретение опухолевыми клетками способности к «якорь-независимому» существованию и сниженной способности клеток опухоли к адгезии, которые обусловлены экспрессией интегрина $\alpha 6 \beta 4$. Способность интегрина $\alpha 6 \beta 4$ предотвращать развитие апоптоза (аноикиса) опухолевых клеток, открепившихся от базальной мембраны, описана в литературе [12]. С фундаментальной точки зрения этот случай открывает перспективы для изучения механизма, запускающего каскад процессов, реализующихся генерализованным лимфогенным метастазированием. Знание этого механизма поможет контролировать течение опухолевого процесса, оптимизировать терапевтические стратегии у данной категории онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2022*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].
2. Grigoryeva E.S., Cherdynseva N.V., Karbyshev M.S., Volkomorov V.V., Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Perelmutter V.M., Buldakov M.A., Afanasyev S.G., Tuzikov S.A., Bukurova Y.A., Lisitsyn N.A., Beresten S.F. Expression of Cyclophilin A in Gastric Adenocarcinoma Patients and Its Inverse Association with Local Relapses and Distant Metastasis. *Pathol. Oncol. Res.* 2014 Apr; 20(2): 467–73. doi: 10.1007/s12253-013-9718-x.
3. Li W., Wang H., Wang J., Fangfang L.V., Zhu X., Wang Z. Ovarian metastases resection from extragenital primary sites: outcome and prognostic factor analysis of 147 patients. *BMC Cancer.* 2012; 12: 278. doi: 10.1186/1471-2407-12-278.
4. Peng W., Hua R.X., Jiang R., Ren C., Jia Y.N., Li J., Guo W.J. Surgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin: clinical outcome and prognostic factors analysis. *PLoS One.* 2013; 8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0068227.
5. Kakushima N., Kamoshida T., Hirai S., Hotta S., Hirayama T., Yamada J., Ueda K., Sato M., Okumura M., Shimokama T., Oka Y. Early gastric cancer with Krukenberg tumor and review of cases of intramucosal gastric cancers with Krukenberg tumor. *J Gastroenterol.* 2003; 38(12): 1176–80. doi: 10.1007/s00535-003-1227-3.

6. Karaman S., Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest.* 2014; 124(3): 922–8. doi: 10.1172/JCI71606.
7. Yamanishi Y., Koshiyama M., Ohnaka M., Ueda M., Ukita S., Hishikawa K., Nagura M., Kim T., Hirose M., Ozasa H., Shirase T. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. *Obstet Gynecol Int.* 2011. doi: 10.1155/2011/612817.
8. Tanaka T., Ishiguro H., Kuwabara Y., Kimura M., Mitsui A., Katada T., Shiozaki M., Naganawa Y., Fujii Y., Takeyama H. Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in esophageal cancer correlates with lymph node metastasis and poor patient prognosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29(1): 83. doi: 10.1186/1756-9966-29-83.
9. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Давтян А.Г. Сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей метастазирования дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; (4): 20–24. [Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Davtyan A.G. Comparative analysis of clinical manifestations and features of metastasis of differentiated adenocarcinoma and undifferentiated gastric cancer. *Siberian journal of oncology.* 2012; (4): 20–24. (in Russian)]. EDN: PBSDNJ.
10. Degiuli M., Borasi A., Forchino F., Marano A., Vendrame A., Casella D., Ponti A., Mussa B., Sandrucci S. Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system. *Minerva Chirurgica.* 2011; 66(3): 177–82.
11. Неред С.Н., Клименков А.А., Перевоицков А.Г. Клинико-морфологические особенности перстневидноклеточного рака желудка. *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2004; 3: 37–42.

[Nered S.N., Klimenkov A.A., Perevostchikov A.G. Clinicomorphological features of signet-ring cell carcinoma of the stomach. Vestn. RNC named after. N. N. Blokhin RAMS. 2004; 3: 37–42. (in Russian)]. EDN: HPMSFH.

12. Zahir N., Lakins J.N., Russell A., Ming W., Chatterjee C., Rozenberg G.I., Marinkovich M.P., Weaver V.M. Autocrine laminin-5 ligates

alpha6beta4 integrin and activates RAC and NFkappaB to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. J Cell Biol. 2003; 163(6): 1397–407. doi: 10.1083/jcb.200302023.

Поступила/Received 04.03.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 14.10.2024

Принята к публикации/Accepted 13.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Завьялов Александр Васильевич, студент 3-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156.

Пудова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3565-7265. Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Куценко Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-8495-8210.

Егунова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3479-4308. ORCID: 0009-0002-8237-2109.

Кляус Кристина Андреевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Орёл Дмитрий Александрович, хирург госпитальных клиник им. А.Г. Савиных, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: подбор и анализ литературы, оформление текста статьи.

Пудова Елена Сергеевна: редактирование и оформление текста статьи.

Куценко Ирина Георгиевна: проверка критически важного интеллектуального содержания.

Егунова Мария Алексеевна: редактирование и оформление текста статьи.

Кляус Кристина Андреевна: подбор и анализ литературы.

Орёл Дмитрий Александрович: сбор материала исследования, написание черновика статьи.

Вторушин Сергей Владимирович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 04.01.22).

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Aleksandr V. Zavyalov, 3th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Elena S. Pudova, MD, Junior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HLQ-4107-2023. Author ID (Scopus): 57345049300. ORCID: 0000-0003-0909-9206.

Irina G. Kutsenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8495-8210.

Maria A. Egunova, MD, PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0002-8237-2109.

Kristina A. Klyaus, 4th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Dmitry A. Orel, MD, Surgeon, Hospital clinics named after A.G. Savinykh, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Head of Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Aleksandr V. Zavyalov: data collection and analysis, design of the manuscript.

Elena S. Pudova: editing and design of the manuscript.

Irina G. Kutsenko: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Maria A. Egunova: editing and design of the manuscript.

Kristina A. Klyaus: data collection and analysis.

Dmitry A. Orel: data collection, drafting of the manuscript.

Sergey V. Vtorushin: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Vladimir M. Perelmuter: study conception, final editing and approval of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. V.M. Perelmuter is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journal (date of signing 04/01/2022).