

Бувевич Е.И.<sup>1</sup>, Котовщикова Е.Ф.<sup>1</sup>, Лазарев А.Ф.<sup>1,2</sup>, Ганов Д.И.<sup>2</sup>

## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЛИМФОМАХ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул, Россия

*Представлены результаты анализа по историям болезни 418 пациентов с генерализованными лимфомами и хроническими лейкозами, из них у 49 больных была информация о первично-множественных опухолях. Среди этих пациентов у 37 диагностирована генерализованная лимфома, у 8 – миеломная болезнь и у 4 – хронический миеломоноцитарный лейкоз. Наиболее часто рассматриваемые гемобластозы сочетались с раком кожи (17 больных), кишечника (11 больных), лёгкого (9 больных). По три пациента имели сочетание гемобластоза со злокачественными заболеваниями предстательной железы, почки, желудка, щитовидной железы. Среди всех больных по две первично-множественные опухоли были у 44, по три – у четырёх и четыре – у одной больной. В работе проанализированы возрастно-половой состав пациентов, время появления опухолей. В качестве примера дана краткая информация о четырёх больных гемобластозами в сочетании с другими опухолями.*

**Ключевые слова:** генерализованная лимфома; хронический лейкоз; рак; первично-множественные опухоли.

**Для цитирования:** Бувевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Лазарев А.Ф., Ганов Д.И. Первично-множественные опухоли при хронических и генерализованных лимфомах. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (2): 79–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-79-81>

**Для корреспонденции:** Котовщикова Елена Фёдоровна, д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана Алтайского государственного медицинского университета. E-mail: [kotov-l@mail.ru](mailto:kotov-l@mail.ru).

*Buevich E.I.<sup>1</sup>, Kotovshchikova E.F.<sup>1</sup>, Lazarev A.F.<sup>1,2</sup>, Ganov D.I.<sup>2</sup>*

## MULTIPLE PRIMARY TUMORS IN CHRONIC LEUKEMIA AND GENERALIZED LYMPHOMAS

<sup>1</sup>Altay State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

<sup>2</sup>Altay branch of the National Medical Research Center of Oncology, Barnaul, 656049, Russian Federation

*There are presented results of the analysis of case histories of 418 patients with generalized lymphomas and chronic leukemia, among whom 49 patients had information about multiple primary cancers. Among these patients, 37 were diagnosed as generalized lymphoma, 8 – multiple myeloma and 4 – chronic myelomonocytic leukemia. Most often hemoblastosis combined with skin cancer (17 patients), bowel cancer (11 patients) and lung cancer (9 patients). 3 patients had hemoblastosis combination with prostate, as well as kidney, stomach, and thyroid malignant diseases. Among all cases, 44 patients had two multiple primary tumors, 4 patients had three tumors. In this work, the analysis of patients is given according to the age-gender structure, time of the onset of the development of tumors. As an example, the short information about 4 patients with hematological malignancies in combination with other tumors is given.*

**Key words:** *generalized lymphomas; chronic leukemia; cancer; multiple primary cancers.*

**For citation:** Buevich E.I., Kotovshchikova E.F., Lazarev A.F., Ganov D.I. Multiple primary tumors in chronic leukemia and generalized lymphomas. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 23 (2): 79–81. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-79-81>

**For correspondence:** *Elena F. Kotovshchikova, MD, PhD, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: [kotov-l@mail.ru](mailto:kotov-l@mail.ru).*

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 09 April 2018  
Accepted 17 May 2018

Под первично-множественными опухолями понимается независимое возникновение и развитие у одного больного нескольких новообразований. При этом поражены могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, лёгкие, почки и др.), а также мультицентрически один орган. Впервые определение данной патологии дал Бильрот (1869), но первое описание первично-множественных опухолей принадлежит Абу Али Ибн-Сине (Авиценне) – двустороннее поражение молочных желёз.

По данным разных авторов, число больных с первично-множественными опухолями составляет от 5 до 20% всех онкологических пациентов. В структуре полинеоплазий преобладает сочетание двух опухолей различных локализаций и гистологических (цитологических) форм. Тройная локализация первично-мно-

жественных опухолей составляет 5–8% наблюдений, а наличие у одного больного более трёх различных неоплазий является редкостью и рассматривается как казуистика. Полинеоплазии – это не метастазы, а один из вариантов развития злокачественных опухолей у онкологических больных, они имеют различную морфологическую структуру.

Многие авторы отмечают неуклонный рост числа первично-множественных опухолей. За последние 10 лет, по неполным данным, число пациентов с этой патологией выросло и составляет 13–15% от числа всех онкологических больных. Этому способствует увеличение средней продолжительности жизни, рост канцерогенных воздействий, в том числе медицинских (лучевая и химиотерапия онкологических больных), улучшение диагностики, накопление наследственной

отягощённости и т. д. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, онкологическая заболеваемость во всем мире возрастёт за период с 1999 по 2050 г. с 10 до 24 млн случаев, а смертность – с 6 до 16 млн регистрируемых больных.

По времени выявления первично-множественные опухоли разделяются на синхронные (диагностируемые в интервале до 6 мес) и метахронные (диагностируемые через 6 мес и более с момента выявления первого онкологического заболевания). При комбинации трёх опухолей и более выделяют синхронно-метахронный и метахронно-синхронный типы. Авторы данного подраздела первично-множественных опухолей подчёркивают, что это разделение по времени диагностики, а не по времени появления онкологического процесса. Это связано с тем, что разные опухоли могут развиваться быстро или медленно, проявлять себя на ранних этапах развития или при достижении определённой опухолевой массы, а также характеризоваться более ранним или поздним метастазированием, быть доступны для визуального диагностирования или находиться глубоко в тканях и др.

Согласно современным представлениям, по сочетаниям множественные опухоли могут быть доброкачественными, доброкачественно-злокачественными (исключается трансформация доброкачественной в злокачественную) и злокачественными. В данной работе приводится информация о сочетании злокачественных опухолей. Многие авторы отмечают, что у больных с первично-множественными опухолями частота злокачественных новообразований среди родственников первой степени родства в 5–7 раз выше, чем у пациентов с одиночными опухолями.

Данные по возрастно-половому составу сильно различаются. Это связано с тем, что нет единого подхода (наверное, и не может быть), так как опухоли различаются по гистологии (цитологии), скорости развития, времени клинического проявления, локализации т.д. Поэтому в каждой нозологии должны быть свои критерии в зависимости от поставленной цели и задач исследования. Первично-множественные злокачественные опухоли у мужчин встречаются в 1,3 раза чаще, чем у женщин. Наблюдается очень большой размах колебаний в возрасте появления первой и последующих опухолей в зависимости от локализации, гистологических данных, методов лечения первичной опухоли и числа наблюдений. Наиболее полные и чёткие данные по этому вопросу представлены в работах по канцер-регистру Алтайского краевого онкологического диспансера по злокачественным опухолям в целом и, в частности, по болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинским злокачественным локальным лимфомам.

Нами проанализированы истории болезни 418 пациентов с генерализованными лимфомами и хроническими лейкозами, из них 211 пациентов из гематологического отделения городской больницы № 8 Барнаула за 2012 г. и 207 – из гематологического отделения Алтайской краевой клинической больницы за 2014–2016 гг. Из этих историй в 49 (11,7%) была информация о первично-множественных опухолях. Среди этих пациентов генерализованная лимфома диагностирована у 37 больных (хронический лимфолейкоз – 17, из клеток мантийной зоны – 9, В-клеточная – 10, индолентная В-клеточная – 1), миеломная болезнь – у 8 и хронический миеломоноцитарный лейкоз – у 4. Не выявлены первично-множественные опухоли у больных с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, эритремией. Эти данные говорят о том, что среди лейкозов первично-множественные опухоли встречаются преимущественно при заболеваниях, связанных с лимфобластомой и в меньшей

степени – с плазматическими клетками и моноцитами.

Среди больных с первично-множественными опухолями были 31 (63,3%) мужчина и 18 (36,7%) женщин. Средний возраст этих больных на момент стационарного лечения составил 71,3 года (у мужчин – 69,7, у женщин – 74,0). Таким образом, сочетанные опухоли у мужчин встречаются в 1,7 раза чаще, чем у женщин. Клинически вторая-третья опухоль у женщин выявляются на 4 года позже, чем у мужчин.

Средний возраст больных, в котором были впервые выявлены опухолевые заболевания, – 69,8 года, у мужчин – 65,3 года, у женщин – 70,3 года. У 27 больных первым установленным диагнозом было опухолевое заболевание крови. Вторая опухоль у этих пациентов диагностирована в среднем через 3,2 года. У семи больных негематологическая опухоль была диагностирована в среднем за 6,8 года до появления гемобластома, а одновременная диагностика двух гистологически разных опухолей была у трёх больных. Таким образом, значительно чаще к гемобластозу присоединялись и были диагностированы негематологические опухоли. Только у четырёх пациентов негематологические опухоли лидировали по времени установления диагноза.

Среди всех больных с первично-множественными опухолями у 41 (83,6%) было два новообразования, у семи – 3 и у одной больной – 4. Таким образом, рассматриваемые гемобластозы чаще всего сочетаются только с одной опухолью другого происхождения, значительно реже – с двумя. Сочетание четырёх и более первично-множественных опухолей, включая генерализованные лимфомы, миеломную болезнь и хронический миеломоноцитарный лейкоз, является казуистикой. Наши данные совпадают с выводами других исследователей по данному вопросу.

Нами проведён анализ сочетания названных выше гемобластозов с другими опухолями. Наиболее часто рассматриваемые гемобластозы сочетались с раком кожи – 17 больных, из них 10 женщин и 7 мужчин. У 15 больных первым диагностируемым заболеванием была лимфома. У одной больной с хроническим миеломоноцитарным лейкозом рак кожи лица диагностирован за 2 года до появления гемобластома.

У 11 больных с опухолевыми заболеваниями крови был рак кишечника (восемь женщин и трое мужчин), из них у семи установлено сочетание рака с генерализованной лимфомой, по два больных имели сочетание с хроническим миеломоноцитарным лейкозом и миеломной болезнью. При этом лимфомы диагностировались раньше негематологических опухолей на 2–5 лет, множественная миелома – на 1 и 1,5 года, миеломоноцитарный лейкоз – одновременно.

У девяти пациентов рак лёгкого сочетался с лимфомами, при этом все больные были мужчины, из них у пяти диагностика лимфом опережала рак лёгкого на 2–5 лет. У четырёх больных рак лёгкого был диагностирован и пролечен комплексно за период от двух до семи лет до появления клиники лимфомы.

У трёх мужчин выявлено сочетание миеломной болезни и у двух – хронического миеломоноцитарного лейкоза с раком предстательной железы, при этом диагностика гемобластозов опережала на 1 и 2 года соответственно выявление негематологической опухоли.

По трое больных имели сочетание генерализованной лимфомы с опухолью почки (двое мужчин и женщина), раком желудка (двое мужчин и женщина), раком щитовидной железы (мужчина и две женщины). Опухоль почки диагностирована у двух больных одновременно и у одного через год после установления диагноза лимфомы. У одного больного рак желудка диагностирован

за 9 лет до появления клиники лимфомы, у двух других – через один и три года на фоне гемобластоза.

Рак щитовидной железы диагностирован за 7, 10 и 11 лет до появления клиники лимфомы.

Среди 49 больных с первично-множественными опухолями по три новообразования нами выявлено у 4 (16,7%) пациентов, а у одной больной – четыре. Приводим краткое их описание, так как согласно литературным данным такое сочетание является редким.

**Б о л ь н а я М. Е.**, 54 года, находится на учёте у гематолога в течение двух лет с диагнозом «множественная миелома М-каппа, диффузно-очаговая форма». Из анамнеза установлено, что в 2001 г. больная оперирована по поводу рака щитовидной железы. В последующие годы в связи с данным заболеванием находилась под наблюдением онколога. Раковая опухоль подтверждена гистологически, рецидива и метастазирования не было. В 2011 г. в связи с ухудшением самочувствия и значительным ускорением СОЭ больная обследована гематологом. У пациентки выявлена плазматическая костного мозга (32,6% плазматических клеток) и обнаружены моноклональные парапротеины класса IgM, каппа-цепи. При рентгенографии позвоночника и костей таза обнаружена деструкция костной ткани. Установлен вышеназванный диагноз. Проведено два курса полихимиотерапии. При поступлении через месяц на 3-й курс лечения предъявлены жалобы на дискомфорт в кишечнике, в связи с чем была проведена колоноскопия, во время которой обнаружена опухоль в сигмовидной кишке (гистологически аденокарцинома). Из анамнеза установлено, что у матери пациентки был рак сигмовидной кишки, у родной сестры матери – рак молочной железы.

**Б о л ь н а я Л. Е.**, 82 года, находилась под наблюдением и на лечении в течение двух лет в гематологическом отделении с диагнозом «хронический миеломоноцитарный лейкоз». Лечение проводилось малыми дозами цитозара, на фоне которого достигнута ремиссия. Из анамнеза установлено, что больная за 2 года до данного заболевания лечилась по поводу рака кожи носа и лба в онкоцентре лучевой терапией с ликвидацией опухолевого процесса. За 6 мес до диагностики миеломоноцитарного лейкоза была оперирована по поводу рака прямой кишки, который был подтверждён гистологически. Наследственность по онкопатологии у данной больной не отягощена. Таким образом, за два года у больной были диагностированы три различные опухоли – рак кожи, рак прямой кишки и миеломоноцитарный лейкоз без наличия данных о генетической предрасположенности.

**Б о л ь н а я П. Э.**, 78 лет, с диагнозом «хронический В-клеточный лимфолейкоз» в течение 10 лет находится под наблюдением и лечится у гематолога. Изначально в течение семи лет получала лейкоран, последние 3 года проводится лечение флударабином курсами. Через 8 лет после установления диагноза хронического лимфолейкоза был диагностирован базальноклеточный рак кожи носа (криодеструкция). В течение следующего года выявлен плоскоклеточный рак кожи околоушной области слева (лучевая терапия) и рак нижней губы (хирургическое удаление). Через 6 мес хирургически удалено образование на коже шеи. В этот же период в течение месяца удалены меланоформный невус, актинический гиперкератоз век, лица, шеи, передней брюшной стенки, межлопаточной и поясничной области спины, базалиома в области лба (иссечение новообразований). Гистологически опухоли кожи были двух видов и не рассматривались онкологами как рецидив. Наследственной предрасположенности не выявлено.

**Б о л ь н а я К. Г.**, 66 лет, год назад установлен диагноз генерализованной лимфомы с лейкомизацией. Проводилась полихимиотерапия. В этот же период

диагностирован рак кожи лица, по поводу чего прошла курс рентгенотерапии. При последнем поступлении были признаки патологии кишечника. Провести обследование кишечника из-за тяжести заболевания и кратковременности пребывания в стационаре не удалось, больная умерла. На секции наряду с генерализованной лимфомой выявлен рак слепой кишки с изъязвлением и метастазами в регионарные лимфоузлы (гистологически высокодифференцированная аденокарцинома). Наряду с этими злокачественными опухолями у больной была резекция нижней доли левого лёгкого по поводу гамартомы в возрасте 55 лет и экстирпация матки по поводу миомы в 53-летнем возрасте. Из анамнеза установлено, что у матери больной был рак молочной железы, у отца – рак предстательной железы, старшая сестра умерла от рака желудка.

Таким образом, все четыре пациента, имевшие по три различные опухоли, были женщины от 54 до 82 лет, у двух из них была опухолевая наследственная предрасположенность.

Из всех 49 больных первично-множественными опухолями у 41 пациента опухоли были метакронными (диагностика каждой опухоли с разницей более 6 мес) и только у восьми – синхронными (диагностика новообразований одновременно или в ближайшие 6 мес). Из 41 больного с двойными опухолями у четырёх пациентов были синхронные опухоли, у остальных 37 – метакронные. Из семи больных с тройственными опухолями у пяти были метакронные опухоли, у двух все три опухоли выявлены одновременно.

Данный анализ первично-множественных опухолей показывает, что примерно у 11,7% больных с генерализованными лимфомами, хроническими лейкозами имеются опухоли другой локализации, другого гистологического строения. При данных гемобластозах вторая-третья опухоль возникает (диагностируется) позже, с интервалом от 1 года до 10 лет. Это говорит о том, что в процессе диспансерного наблюдения и лечения гемобластозов при появлении дополнительных симптомов требуется дообследование с уточнением их причины, в том числе опухолевой. Недостаточная информированность врачей о возможности множественного опухолевого поражения часто является причиной того, что после выявления одной злокачественной опухоли не учитывается возможное существование других опухолей, в связи с чем не проводится целенаправленное исследование других органов и систем для выявления или исключения другой онкопатологии.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soerjomataram I., Coebergh J.W. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol. Biol.* 2009; 471: 85–105. DOI: 10.1007/978-1-59745-416-2\_5
2. Zhao J., Tan Y., Wu Y., Zhao W., Wu J., Ji M., Shi L., Jiang J., Wu C. A rare case of eight multiple primary malignant neoplasms in a female patient: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett.* 2015; 9(2): 587–90. DOI: 10.3892/ol.2014.2789
3. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am. J. Cancer.* 1932; 16: 1358–414.
4. Kapsinow R. Multiple primary cancer. A classification with report of cases. *J. La State Med. Soc.* 1962; 114: 194–200.
5. Hu N.C., Hsieh S.C., Chen T.J., Chang J.Y. Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review. *Chin. Med. J. (Engl).* 2009; 122: 309–3. PMID: 20137508

Поступила 09.04.18  
 Принята к печати 17.05.18