

Муталов Х.И.<sup>1</sup>, Поликарпов С.А.<sup>1</sup>, Благовестнов Д.А.<sup>2</sup>, Рогаль М.Л.<sup>2</sup>, Ярцев П.А.<sup>2</sup>

## Синхронные первично-множественные злокачественные опухоли при раке желудка

1 - ГБУЗ «ОКД № 1 (гл. врач — проф. А.М. Сдвижков) ДЗМ», Москва, 2 - ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» Москва,

Mutalov H.I., Polikarpov S.A., Blagovestnov D.A., Rogal M.L., Yartsev P.A.

### Synchronous primary-multiple malignant tumors in gastric cancer

#### Резюме

В статье представлен обзор литературы по одной из наименее изученных проблем современной онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям. Вот уже несколько столетий первично-множественные злокачественные опухоли описываются в мировой литературе. Как принято первично-множественные злокачественные опухоли по последовательности выявления разделяются на синхронные и метакронные опухоли. Среди полинеоплазии по органам и системам одно из ведущих мест занимают синхронные опухоли при раке желудка. Несмотря на большое количество публикаций до настоящего времени эпидемиология, этиология и патогенез полинеоплазий остается спорным вопросом. Из-за разнообразия симптоматиологии полинеоплазий дифференциальная диагностика и диагностика синхронных опухолей остается трудной задачей. Лечение и диспансерное наблюдение после оперативного лечения полинеоплазий по-прежнему остается актуальной проблемой.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, полинеоплазии, синхронный рак, рак желудка

#### Summary

The article reviews publications on one of the least studied problem in present-day oncology – primary-multiple malignant neoplasms. Primary-multiple malignant tumors have already been described in the world literature for several centuries. As is common according to the sequence of detection primary-multiple malignant tumors are divided into synchronous and metachronous ones. In polyneoplasia of organs and systems synchronous tumors in gastric cancer take one of the leading place. Despite a great number of publications the epidemiology, etiology and pathogenesis of polyneoplasia are controversial up to this time. Due to variety of polyneoplasia symptomatology making differential diagnosis and synchronous tumor diagnosis presents a difficult task. The treatment and postoperative follow-up of polyneoplasia is an urgent problem as before.

**Key words:** primary-multiple malignant tumors, polyneoplasias, synchronous cancer, gastric cancer

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) в настоящее время уже не являются казуистикой в клинической онкологии и хирургии. С ростом общей онкологической заболеваемости возрастает и частота первично-множественных злокачественных опухолей [33, 39, 58].

По данным отечественной и зарубежной литературы, частота первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) составляет 9% - 34,2% от всех злокачественных опухолей [9, 19, 44]. В России в 2011 г. больные с ПМЗО составили 4,7% общего числа, впервые выявленных больных со злокачественными новообразованиями. Из них доля синхронных ПМЗН от общего числа первично-множественных опухолей (ПМО) составляет 34,1% [27].

Современные достижения хирургии, развитие методов комбинированного и комплексного лечения позво-

лило значительно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, что повысило потенциальную возможность возникновения метакронной и синхронной злокачественной опухоли у этих больных. Внедрение в клиническую практику диагностических методов с высокой разрешающей способностью, таких как, УЗИ, эндоскопические исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография, повышает вероятность выявления полинеоплазии [4, 25, 48].

Основоположником изучения данной патологии по праву считается Т. Bilroth, который первым описал в 1869 г. больного аденокарциномой желудка и злокачественной опухолью кожи ушной раковины. Он же сформулировал первые критерии для определения первичной множественности: 1) опухоли должны располагаться в различных органах; 2) иметь различную морфологическую

структуру; 3) каждая опухоль должна давать собственные метастазы. Данное положение считалось классическим, но впоследствии, по мере накопления клинических и секционных данных, было пересмотрено.

Большинство авторов [6, 22] придерживается положения выработанного S. Watten, O. Gates (1932) и подтвержденного впоследствии Н.Н. Петровым (1947). Так считается, что единственным и обязательным требованием является, чтобы эти опухоли не были метастатическими, то есть занесенными по току лимфы, крови или по серозным полостям и имели доказанную первичность. Этот критерий необходим и очень важен при синхронном сочетании злокачественных опухолей.

Этиология и патогенез ПМО до настоящего времени окончательно не изучено. Развитие боле одного новообразования у одного пациента исследователи связывают с влиянием окружающей среды, наследственность, воздействием лучевых и химиотерапевтических методов лечения, иммунодефицитным состоянием [7, 45]. Ряд авторов считает одной из причин возникновения большого количества гормонально-зависимых множественных опухолей нарушение гормонального статуса организма [1, 15].

Ряд авторов указывают на роль наследственности и генетического фактора в развитии множественных опухолей. В литературе накопилось много сообщений, придающих большое значение фактору наследственности. От 20% до 30%, в некоторых сообщениях до 44,4% членов «раковых» семей заболевают множественными опухолями [5, 14].

По данным Казубская Т.П., 50% больных ПМЗН имеют риск повторных случаев злокачественных опухолей в семьях. Так, например, у больных раком желудка и молочной железы — в 43% наблюдениях. Среди родственников больных ПМЗН авторы наблюдали вторые опухоли в 0,8% случаев, что по мнению авторов свидетельствует об участии генетических факторов в развитии ПМЗО и их этиологической гетерогенности [5].

В последние годы получены данные о повреждениях хромосомного аппарата у больных с ПМО органов пищеварительного тракта [41]. Особое место в патогенезе ПМО отводится наследственным синдромам, таким как синдром Линча, семейный полипоз толстой кишки, синдром Гарднера, Пейца-Егерса, Гиппеля-Линдау и другие [8, 30, 31, 54], при которых отмечается обязательное и факультативное развитие злокачественных новообразований.

Остро стоит вопрос о возможности развития ятрогенных опухолей на фоне применения лучевой терапии, как в качестве самостоятельного метода, так и составной части комбинированного или комплексного лечения. Широкое применение лучевой терапии на протяжении длительного периода времени, по мнению ряда авторов [34, 35], является вполне достаточным условием для реализации потенциального канцерогенного эффекта облучения. Также причиной развития второй опухоли может служить и химиотерапевтическое воздействие, так как химиотерапевтические препараты, используемые для лечения опухолевых заболеваний, сами могут быть канцерогенами [29, 56].

Возрастающий поток информации о клинических наблюдениях первично-множественных неоплазий (ПМН) обуславливает необходимость классифицировать многочисленные варианты их сочетания.

С клинической точки зрения наиболее последовательной и удобной в практической работе является классификация В. Г. Бебякина:

I. По сочетаниям:

1. Доброкачественные
2. Доброкачественные и злокачественные
3. Злокачественные

II. По последовательности выявления:

1. Синхронные
2. Метахронные
3. Синхронно-метахронные
4. Метахронно-синхронные

III. По функциональным взаимосвязям:

1. Функционально-зависимые
2. Гормонально-зависимые
3. Несистематизированные

IV. По тканевой принадлежности:

1. Одной тканевой принадлежности
2. Различной тканевой принадлежности

V. По гистологической структуры:

1. Одной гистологической структуры
2. Различной гистологической структуры

VI. По локализации:

1. Одного и парных органов
2. Различных органов одной системы
3. Органов различных систем

Важным критерием в дифференциации полинеоплазий считается время их возникновения. ПМЗО в соответствии со сроками их выявления принято разделять на синхронные - выявленные одновременно и метахронные - выявленные через более или менее значительный промежуток времени. Синхронно-метахронный и метахронно-синхронный типы возникновения могут отмечаться при тройной и более комбинации опухолей.

Вопрос временной границы между синхронностью и метахронностью длительное время был открытым. В настоящее время большинство [10, 13] считает, наиболее достоверным и приемлемым интервалом выявления метахронных опухолей, в сроки более 6 месяцев.

Частота развития полинеоплазий в различных органах не одинакова, по данным Латиповой Р.Ф [11], что ПМЗО наиболее часто поражают те органы, в которых возникает большинство солитарных новообразований: молочная железа, кожа, пищеварительная система, женские репродуктивные органы.

Частота поражения синхронными первично-множественными опухолями желудочно-кишечный тракт занимает одно из первых мест, составляя 34,2% от всех ПМСЗН. Из них почти половина ПМСЗП пищеварительной системы локализовалась в желудке 40,2%. На втором месте находятся полинеоплазии ободочной и сигмовидной кишки 27,4%, третье место занимают опухоли прямой кишки 16,2% [19].

Клинические проявления ПМЗО мало отличаются от таковых при солитарном развитии новообразований. Каждая из развившихся опухолей протекает так же, как солитарная соответствующей локализации, местной и метастатической распространенности опухолевого процесса, общего состояния больного и наличия сопутствующих заболеваний [11, 16]. Особенно выражена эта тенденция при метакронном развитии полинеоплазии. При синхронном росте развитии опухоли протекает со свойственными ей клиническими проявлениями, а при резком несовпадении степени распространенности опухолей, меньшей из них, как правило, является случайной находкой при обследовании больного.

Симптоматология ПМСО может быть весьма разнообразной и далеко не всегда является простой суммой признаков каждой опухоли. При синхронном развитии множественных раков одного органа или органов одной системы симптомы каждой опухоли настолько сходны, что симптомы одной опухоли могут затухиваться или осложняться симптомами другой. Вторая опухоль диагностируется только при тщательном обследовании больных, в ряде случаев в процессе операции или даже при патологоанатомическом исследовании.

Диагностика ПМСО сложнее, так как они имеют характерных для каждой опухоли клинической картины. В некоторых случаях полностью отсутствуют или четко очерчены клинические признаки обеих опухолей, в других — одна опухоль сопровождается выраженными симптомами, а проявления второй опухоли мало выражены или маскируются другим не онкологическим заболеванием. Сложности диагностики синхронных первично-множественных опухолевых поражений и недостаточная изученность этой проблемы часто приводят к неправильной интерпретации данных, получаемых при клиническом обследовании, когда у пациента выявление второй опухоли расценивается как прогрессирование первого опухолевого процесса, что ведет к рассмотрению таких больных как инкурабельных [18, 24].

А вопрос ранней диагностики ПМЗО остается предметом оживленных обсуждений и дискуссий. Причина диагностических ошибок состоит в том что, после выявление одной злокачественной опухоли исключаются возможность наличия другой и не только других отделов органа, в котором развилась опухоль, но и органов других систем. Поздняя диагностика второй локализации в свою очередь не позволяет провести радикальное лечение, что является единственной возможностью продлить, а в ряде случаев сохранить жизнь больным с ПМО и даже сохранить их трудоспособность [10, 28].

В диагностике ПМСО важное значение имеет выбор объема и методов исследования, проводящихся перед и во время лечения солитарных новообразований. Многие авторы указывают на успешное применение различных эндоскопических и рентгенологических методов исследования. Большие возможности открылись также с появлением лапароскопии и ультразвукового метода исследования. Несмотря на прогресс современные методы исследования диагностики ПМСО остается сложной

онкологической и хирургической задачей. Допускается большое количество ошибок.

По данным Поповой, частота поздней диагностики составляет от 14,2% до 30% случаев, выявление синхронные полинеоплазии пищеварительной системы чаще является случайной находкой при рутинном обследовании или выявляется интраоперационно. У 14,2% больных вторичные опухоли находятся при повторном обращении после операции. Возможными причинами столь поздней диагностики являются поздняя обращаемость пациентов, стертая клиническая картина, а также недостаточная онкологическая настороженность врачей первичного звена здравоохранения [18, 19].

Основная причина диагностических ошибок заключается в том, что после выявления одной злокачественной опухоли исключается возможность существования другой и поэтому не производится не только целенаправленное исследование других отделов органа, в котором развилась злокачественная опухоль, но и других органов, что часто не позволяет провести радикальное лечение. Проблема поздней диагностики злокачественных опухолей во многом обусловлена диагностическими ошибками на до госпитальном и госпитальном этапе. По сообщениям многих авторов [18, 20, 24] ошибки при диагностике ПМСО наблюдаются у больных от 6,9% до 23,9%. Причины их разделяются на следующие группы: 1). Неполное, длительное обследование больного и переоценка диагностических методов — 54,5%; 2). Низкий уровень квалификации врачей, проводивших исследование 27,3%; 3). Трудности клинко-морфологической диагностики — 18,2%.

Ряд авторов изучили частоту развития рака желудка, как второй опухоли, у больных различными новообразованиями. W.S. Lee и соавт. [50] показали, что у больных, оперированных по поводу колоректального рака, частота развития вторых опухолей составила 5,3%, причем, в их структуре преобладал рак желудка (54,3%). По данным S. Nouga и соавт. [51], среди опухолей внекишечной локализации после радикального хирургического лечения рака толстой кишки наиболее часто имели место рак легкого (в 3,2 раза чаще, чем в общей популяции) и рак желудка (в 2,7 раза чаще).

При раке желудка, частота ПМЗН, составляет 3,4% - 8%. При этом синхронный рак составляет от 30,8% до 66% случаев от всех ПМО. Из них 7,3% у больных ранним раком желудка [23, 36, 40]. У мужчин рак желудка наиболее часто сочетается со злокачественными новообразованиями толстой кишки, пищевода, органами мочеполовой системы, лёгких, а у женщин — с опухолями яичников, матки, молочной железы, толстой кишки [10, 19, 24].

Относительно локализации множественных опухолей большинство авторов [49, 52] сходятся во мнении, что в случае синхронного поражения желудка множественные опухоли чаще локализируются в его нижней, либо средней трети. По данным Ławniczak M. et al., [49] 62 больных ПМЗО при сочетании рака желудка с опухолями других локализаций чаще одновременно выяв-

ляют колоректальный рак (27,4%), рак легкого (14,5%), молочная железа (12,9%) и рака предстательной железы (11,3%), причем сочетания опухолей различаются у мужчин и женщин. У 10 мужчин рак желудка сочетался с колоректальным раком, у 7 - с раком легкого, у 7 - с раком предстательной железой. У 8 женщин рак желудка выявлялся одновременно с раком молочной железы и у 7 - с опухолями прямой кишки. Среди 23 больных синхронные опухоли с поражением желудка, наиболее распространенные первичные опухоли были толстой кишки (43,5%), легких (17,4%), предстательной железы (13,1%), лимфома и кожа по (8,7%).

В литературе имеется ряд сообщений о редких синхронных сочетаниях рака желудка с опухолями других органов злокачественной лимфомой желудка [60], гепатоцеллюлярным раком [57], раком желчного пузыря [32]. Dalgıç T. et al. описывали сочетания рак культи желудка и желчного пузыря [37].

Лечение больных ПМСО остается трудной с практической точки задачей. Выбор оптимальной тактики в каждом конкретном случае является сложной задачей, от решения которой зависит продолжительность жизни больного. В настоящее время большинства авторов придерживается мнения, что лечение данной категории больных должно осуществляться в соответствии с общепринятыми принципами радикального лечения применительно к каждой из опухолей. Лечение ПМО с синхронным раком желудка проводится по таким же стандартным онкологическим принципам, что и при солитарных опухолях, с применением различных методов, в зависимости от локализации, стадии выявленного злокачественного процесса и других факторов [55, 59].

По возможности лечение должно быть одномоментным. Если это невозможно, то должны быть установлены сроки и последовательности лечения каждой опухоли, со стремлением по возможности сократить промежуток между ними. Лечение при ПМСО большое значение имеет не только локализация каждой из опухолей, а также стадия опухолевого процесса. При синхронном поражении нескольких органов перед врачом всегда встает вопрос о выборе тактики лечения. Если возможно радикальное удаление злокачественных новообразований, то оперативное лечение может быть выполнено в один или два этапа, что решается индивидуально для каждого больного. В частности решение вопроса о последовательности проведения лечебных мероприятий при синхронных первично-множественных злокачественных опухолях определяется такими факторами, как время выявления и локализация каждой из опухолей, стадия заболевания, выбираемый метод лечения (хирургический, лучевой, комбинированный или комплексный), общее состояние больного [38, 59].

По мнению большинства, основным принципом лечения больных с синхронными первично-множественными злокачественными опухолями (СПМЗО) желудка должно быть стремление к наиболее быстрой и радикальной ликвидации каждой опухоли. Хирургическое лечение по возможности должно проводиться одномоментно

по отношению к каждой из опухолей, с учетом локализации, функциональной значимости пораженных органов, сопутствующей патологии [17, 23, 26].

Прогноз при СПМЗО в основном определяется с учетом локализации, степенью распространенности, стадией заболевания. При своевременной диагностике и проведении радикального лечения каждой из множественных опухолей могут быть получены хорошие отдаленные результаты [38].

Давыдов М.М. [3] сообщает о том, что 5-летняя выживаемость после радикальных одномоментных операций не превышает 31,6%. По данным На Т.К., et al., [43] 5-летняя выживаемость I, II, III стадии рака желудка составляет 61%, 39% и 30%, а в IV стадии не наблюдается. При этом у 11 больных синхронным раком желудка 5-летняя выживаемость после одномоментных операций составил 24%.

Kim et al. [47] отмечает что пятилетняя выживаемость больных с метасинхронным раком составляет 67,5%, а синхронным — 34,1%.

Увеличение ПМЗП в последние годы делает актуальной проблему правильной организации динамического мониторинга за лечеными онкологическими больными [22].

При диспансерном наблюдении за пациентами, ранее пролеченными по поводу злокачественных новообразований, необходимо уделять особое внимание диагностике потенциальных метасинхронных опухолей, которые более вероятны для предыдущих локализаций с учетом выявленных нами и другими исследователями закономерностей [2, 42].

Куталия П. З. [10] рекомендуют пожизненное диспансерное наблюдение за больными перенесшими лечение. Диспансерное наблюдение рекомендуют проводить не реже 2-3 раз в год, т.е. эти больные автоматически становятся группой вторичного онкологического риска.

Вероятность заболеть второй опухолью увеличивается в возрасте от 55 до 70 лет, что следует учитывать при мониторинге и составлении схем обследования онкологических больных [53].

Многие авторы в своих исследованиях предлагают целенаправленные схемы наблюдения за онкологическими больными с ПМЗО [10, 12].

Ряд авторы с целью профилактики ПМЗО требуют проведения молекулярно-генетических исследований с целью исключения наследственных синдромов и комплексное определение опухолевых маркеров [10, 21].

Другие исследователи [10, 13, 15] обращают внимание на органы с высокой вероятностью возникновения полинеоплазий: у женщин это гормонозависимые органы (органы репродуктивной системы, молочная железа), а также кожа и органы желудочно-кишечного тракта; у мужчин — мочеполовые органы (предстательная железа, мочевого пузыря) а также легкие, желудок, нижняя губа, кожа.

Подводя итог обзору литературы, по проблеме ПМЗО следует отметить, что, несмотря на большое количество публикаций, проблема диагностики, лечение

и диспансерное наблюдение после оперативное лечение по прежнему остается актуальной. При диагностики и лечение ПМЗО остается нерешенные и дискуссионные вопросы таких как, незаполненная диагностика, этапность хирургического лечения. Необходима дальнейшая разработка как общих вопросов эпидемиологии и патогенеза, так и вопросов диагностики, лечебной тактики и диспансерное наблюдение при СПМЗО.■

**Муталов Х.И.**, аспирант кафедры неотложной и общей хирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», **Поликарпов С.А.**, д.м.н., руководи-

тель хирургического отделения № 2 ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», **Благовестнов Д.А.**, д.м.н., профессор кафедры неотложной и общей хирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, **Рогов М.Л.**, д.м.н., профессор НИИ СП им. П.В. Склифосовского, руководитель отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы, **Ярцев П.А.**, д.м.н., профессор НИИ СП им. П.В. Склифосовского, руководитель отделения неотложной хирургической гастроэнтерологии, Москва; Автор, ответственный за переписку - Муталов Х.И., 141021, МО, г. Мытищи, ул. Юбилейная д.23 к.1, кв. 83 Тел. (926)4068253, e-mail: husan-mutalov@mail.ru

## Литература:

1. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф., Петров С.В. Клинико-морфологические особенности палинеоплазий с поражением щитовидной железы. Медицинский альманах. 2010; 3: 66-70.
2. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. Результаты лечения первично-множественных злокачественных опухолей с локализацией одной из них в желудке. Вопросы онкологии. 2007; 3: 298-303.
3. Давыдов М.М., Туркин И.Н. Синхронный рак пищевода и желудка. Эпидемиология, клинко-анатомическая характеристика, выбор метода лечения. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): 55-63.
4. Дашков А.В., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Петров Д.С., Ильченко С.А. Полинеоплазии рака ободочной кишки и улучшение их диагностики. Сибирский онкологический журнал. 2009; 52: 59-60.
5. Казубская Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований: дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2010: 245.
6. Каприн А.Д., Зихрияходжаев А.Д., Тыщенко Е.В., Сухотко А.С. Индуцированный рак молочной железы у мужчины с первично-множественными злокачественными новообразованиями (клинический пример). Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 72-6.
7. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никителова Е.А. и соавт. Особенности общего и локального иммунитета при одиночном и синхронном первично-множественном раке толстой кишки. Современные проблемы науки и образования. 2012; 5: URL: [www.science-education.ru/105-7061](http://www.science-education.ru/105-7061).
8. Комаров И.Г., Джахан И.А., Паяниди Ю.Г., Слетина С.Ю. Дифференциальная диагностика первичных и метастатических опухолей яичников у больных раком толстой кишки. Онкологическая колопроктология. 2013; 2: 15-20.
9. Курдина М.И., Виноградова Н.Н., Заев С.Н., Латына Е.Ю. Роль длительного наблюдения в выявлении первично-множественных опухолей кожи. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (3): 42-7.
10. Куталпа П. З. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением яичников: закономерности развития, диагностика и прогноз: дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2011: 124.
11. Латыпова Р.Ф. Организационные основы повышения качества онкологической помощи больным с первично-множественными злокачественными новообразованиями (на примере республики Татарстан): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казан; 2007: 19.
12. Ленишин А.В., Ильин А.В., Одириев А.Н., Крайнов С.А. Первичная синхронная мультицентрическая полинеоплазия легких (клинико-радиологическое наблюдение, обзор литературы). Бюллетень. 2014; 53: 114-25.
13. Леонов О. В. Первично-множественный рак с поражением мочеполовых органов (клиника, диагностика, лечение): дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2011: 247.
14. Любченко Л.Н., Семьянихина А.В., Фу Р.Г. и соавт. Синдром Ли—Фраумени: TP53-ассоциированные первично-множественные злокачественные опухоли. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2012; 23 (2): 52-8.
15. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009; 10 (2): 117-23.
16. Мамедов, Фуад Фикрет оглы Хирургия рака легкого при первично-множественных неоплазиях: дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008: 144.
17. Поликарпов С.А., Писаревский Г.Н., Паиков И.В. Наблюдение пяти первично-множественных злокачественных опухолей желудка, ободочной и прямой кишки у одного больного. Онкология. ЖУРНАЛ им. П.А. Герцена. 2012; 3: 61-2.
18. Попова Т.Н., Сельчук В.Ю. О диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований мочеполовой системы. Онкоурология. 2007; 1: 6-9.
19. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные

- новообразования пищеварительной системы. Медицинский альманах. 2011; 18 (5): 76-9.
20. Селезнева Т.Д. Факторы риска и диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований молочной железы: дисс. ... канд. мед. наук. Уфа; 2007: 176.
21. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Рухадзе Г.О., Евдокимов Л.В. Первично-множественные злокачественные опухоли трех и более локализаций у больных раком желудка и толстой кишки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012; 3: 16-21.
22. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Рухадзе Г.О. Полинеоплазии у больных раком желудка: закономерности развития, результаты лечения. Вопросы онкологии. 2012; 58 (6): 754-61.
23. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Синхронные первично-множественные злокачественные опухоли у больных раком желудка: клинико-морфологические закономерности, результаты лечения. Российский онкологический журнал. 2011; 1: 4-7.
24. Федоров В.Э., Барсуков В.Ю., Попова Т.Н., Селезнева Т.Д. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований. Медицинский альманах. 2011; 2: 157-60.
25. Черенков В.Г., Петров А.Б., Иванченко В.В. и соавт. Лучевые методы диагностики первично-множественных опухолей и опухолевидных процессов молочной железы. Лучевая диагностика и терапия. 2013; 4 (1): 52-7.
26. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Сидоров Д.В., Черемисов В.В., Хамяков В.М., Андрианов А.Н. Симультианная операция при первично-множественном синхронном раке желудка и печени Российский онкологический журнал. 2012; 3: 37-9.
27. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2013. 289.
28. Чхиквадзе Н.В. Хирургический компонент лечения первично-множественного рака молочной железы и рака яичников: дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2013: 113.
29. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: URL: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.01.2015)
30. Юкина М.Ю., Тольпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля—Линдау (VHL-синдром). Проблемы эндокринологии. 2012; 2: 34-41.
31. Abbas O., Mahalingam M. Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torres syndrome: a diagnostic algorithm. J Cutan. Pathol. 2009; 36: 613-9.
32. Agarwal D., Gupta N., Arora D., Avasthi A., Singhal S., Dangayach K.K. Synchronous Double Primary Tumor of Gall Bladder and Stomach: A Rare Case Report and a Review Literature. Scholars Journal of Medical Case Reports 2015; 3(9A): 838-40.
33. Babacan N.A., Aksoy S., Cetin B. et al. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey. J BUON. 2012; 17 (4): 770-5.
34. Barikowiak D., Humble N., Suhr P. et al. Second cancer after radiotherapy. 1981-2007. Radiotherapy and Oncology. 2012; 105: 122-6.
35. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E., Berg C.D., Smith S.A., Stovall M., Ron E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Br J. Cancer 2010; 102: 220-6.
36. Büyüksak O., Hasdemir A.O., Gulnerman Y., Col C., Ikiz O. Second primary cancers in patients with gastric cancer. Radiol. Oncol. 2010; 44(4): 239-43.
37. Dalgıç T., Öter V., Koşmaz K., Özer İ., Bostancı E.B. Synchronous double primary malignant tumor of the remnant stomach and gallbladder: A Case Report. CausaPedia. 2015; 4: 1144.
38. Da M., Peng L., Zhang Y., Yao J., Duan Y., Wen Y. Synchronous double primary gastric and endometrial cancer: a case report and literature review. Int. J Clin. Exp. Pathol. 2015; 8(7): 8573-8.
39. Dulguerov N., Dulguerov P. The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer. Rev. Med. Suisse. 2013; 400 (9): 1770, 1772-4.
40. Eom B.W., Lee H.J., Yoo M.W. et al. Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer. J Surg. Oncol. 2008; 98: 106-10.
41. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med. Genet. 2010; 47(7): 436-44.
42. Fujita T., Gotohda N., Takahashi S., Nakagohri T., Konishi M., Kinoshita T. Clinical and histopathological features of remnant gastric cancers, after gastrectomy for synchronous multiple gastric cancers. J Surg. Oncol. 2009; 100 (6): 466-71.
43. Ha T.K., An J.Y., Youn H.G., Noh J.H., Sohn T.S., Kim S. Surgical outcome of synchronous second primary cancer in patients with gastric cancer Yonsei Med. J. 2007; 48: 981-7.
44. Hayat M.J., Howlader N., Reichman M.E., Edwards B.K. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and End results (SEER) program. Oncologist 2007; 12(1): 20-37.
45. Huang X.-Y., Huang Z.-L., Huang J., Wang Z.-G., Zheng Q. A case of multiple primary malignancies and investigation of family history. Oncology Letters. 2012; 4 (5): 931-4.
46. Kato T., Suzuki K., Muto Y. et al. Multiple primary malignancies involving primary sporadic colorectal cancer in Japan: incidence of gastric cancer with colorectal cancer patients may be higher than previously recognized. World Journal of Surgical Oncology. 2015;

- 13: 23
47. Kim C., Chon H.J., Kang B. et al. Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13: 394.
48. Kontic M., Stevic R., Stojic J., Jekic B., Bunjevacki V. Synchronous primary lung cancers: a multidisciplinary approach in diagnosis. *Tumori*. 2011; 97: 16-9.
49. Ławniczak M., Gawin A., Jaroszewicz-Heigelmann H. et al. Synchronous and metachronous neoplasms in gastric cancer patients: A 23-year study. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7480-7.
50. Lee W.S., Lee J.N., Choi S., Jung M., Baek J.H., Lee W.K. Multiple primary malignancies Involving colorectal cancer-clinical characteristics and prognosis with reference to surveillance. *Langenbecks Arch Surg*. 2010; 395 (4): 359-64.
51. Noura S., Ohue M., Seki Y. et al. Second primary cancer in patients with colorectal cancer after a curative resection. *Dig. Surg*. 2009; 26 (5): 400-5.
52. Nozaki I., Hato S., Kobatake T. et al. Incidence of metachronous gastric cancer in the remnant stomach after synchronous multiple cancer surgery. *Gastric Cancer*. 2014; 17: 61-6.
53. Soerjomataram I., Coebergh J.W. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol. Biol*. 2009; 471: 85-105.
54. Suresh K.V., Shenai P., Chatra L. Peutz-Jeghers Syndrome In Siblings with Palmer-Plantar Pigmentation *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2011; 23 (1): 68-72.
55. Trifunović B., Nešković B., Bežmarević M., Kršić J., Veljović M., Zeljković D. Synchronous gastric and colonic cancer – A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(7): 642-5.
56. van den Belt-Dusebout A.W., Aleman B.M., Besseling G. et al. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009; 75(5): 1420-29.
57. Wang Y., Wu X.-T. Stomach carcinoma presenting with a synchronous liver cancer: A case report and literature review // *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/970293>.
58. Xue X., Liu Y., Pan L. et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review. *J Int. Med. Res*. 2013; 41 (6): 1779-87.
59. Xu L.L., Gu K.S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. *Genetics and Molecular Research*. 2014; 13 (4): 9271-84.
60. Yanagawa N., Ogata S., Fukushima N., Maeda K., Tamura G. Synchronous double malignant tumors consisting of stomach and Hodgkin's lymphoma with collision between gastric adenocarcinoma and Hodgkin's lymphoma in the stomach. *Case Rep. Gastroenterol*. 2012; 6: 797-802.