

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЧЕТЫРЬМА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Е. С. Попова¹✉, А. Н. Агбалян¹, В. Д. Титов¹, В. П. Моисеева¹, С. В. Машин², В. А. Анфимиади¹, Г. М. Жуков¹, А. О. Бондаревская¹, Л. М. Гаврилюк¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В настоящее время одной из сложных и малоизученных проблем онкологии является возникновение первично-множественных злокачественных опухолей. После установления диагноза злокачественного новообразования у пациентов возрастает риск появления новой первичной неметастатической опухоли. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с четырьмя первично-множественными злокачественными опухолями двенадцатиперстной и толстой кишки. Через 9 месяцев после панкреатодуоденальной резекции рака двенадцатиперстной кишки, фотодинамической терапии и 12 курсов ПХТ возник синхронный рак слепой кишки и ректосигмоидного соединения. Проведено 8 курсов химиотерапии капецитобином, на фоне которой отмечено прогрессирование процесса, и 16 курсов ПХТ. Спустя 2 года возник рак прямой кишки, по поводу которого выполнили резекцию прямой кишки, 4 курса ПХТ и таргетную терапию. Данный клинический случай акцентирует внимание на необходимости дополнительных исследований в области терапии пациентов с синхронными или метакронными первичными множественными опухолями, обеспечение своевременной диагностики и мультидисциплинарного подхода к лечению у онкологических пациентов.

Ключевые слова: аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, аденокарцинома прямой кишки, аденокарцинома ректосигмоидного соединения, аденокарцинома слепой кишки, первично-множественные злокачественные опухоли

Вклад авторов: Е. С. Попова, В. Д. Титов — написание статьи, редактирование; Г. М. Жуков, А. Н. Агбалян — анализ данных, обзор литературы, написание статьи; А. О. Бондаревская, Л. М. Гаврилюк — сбор данных, обзор литературы, написание статьи; С. В. Машин, В. А. Анфимиади — концепция и дизайн, обзор литературы, написание статьи; В. П. Моисеева — обзор литературы, написание и редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Сергеевна Попова
ул. 26 линия, 35/2, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия; popovaekse@mail.ru

Статья получена: 07.04.2025 **Статья принята к печати:** 19.05.2025 **Опубликована онлайн:** 27.05.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.028

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CASE REPORT OF THE PATIENT WITH FOUR MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS IN THE DUODENUM AND COLON

Popova ES¹✉, Agbalyan AN¹, Titov VD¹, Moiseeva VP¹, Mashin SV², Anfimiadi VA¹, Zhukov GM¹, Bondarevskaya AO¹, Gavriilyuk LM¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, the occurrence of multiple primary malignant tumors is one of the complex and poorly understood issues of oncology. After the diagnosis of malignant neoplasm is established, the risk of a new primary, non-metastatic tumor increases in a patient. The paper presents a case report of the patient with four multiple primary malignant tumors in the duodenum and colon. Synchronous cancer of the cecum and rectosigmoid junction occurred after 9 months of the duodenal cancer pancreatoduodenal resection, photodynamic therapy, and 12 multiagent chemotherapy courses. The patient received 8 courses of chemotherapy with capecitabine, during which cancer progression was reported, and 16 multiagent chemotherapy courses. Two years later rectal cancer occurred, due to which rectal re-resection was conducted, along with 4 multiagent chemotherapy courses and target therapy. This clinical case emphasizes that it is necessary to perform additional assessment when treating patients with synchronous or metachronous multiple primary tumors to ensure the timely diagnosis and multidisciplinary approach to treatment of cancer patients.

Keywords: duodenal adenocarcinoma, rectal adenocarcinoma, rectosigmoid adenocarcinoma, cecal adenocarcinoma, multiple primary malignant tumors

Author contribution: Popova ES, Titov VD — manuscript writing, editing; Zhukov GM, Agbalyan AN — data analysis, literature review, manuscript writing; Bondarevskaya AO, Gavriilyuk LM — data acquisition, literature review, manuscript writing; Mashin SV, Anfimiadi VA — concept and design, literature review, manuscript writing; Moiseeva VP — literature review, manuscript writing and editing.

Compliance with ethical standards: the patient submitted the informed consent for publication of anonymized personal medical data.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina S. Popova
26 Liniya, 35/2, Rostov-on-Don, 344037, Russia; popovaekse@mail.ru

Received: 07.04.2025 **Accepted:** 19.05.2025 **Published online:** 27.05.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.028

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

После установления диагноза злокачественного новообразования у пациентов возрастает риск появления новой первичной нематастатической опухоли (первично-множественной злокачественной опухоли, ПМЗО). ПМЗО встречается у 2–17% людей, которые прошли лечение по поводу первой опухоли; риск возникновения ПМЗО у них возрастает в 1,1–1,6 раза по сравнению с общей популяцией [1]. Первое упоминание о ПМЗО датируется 1793 годом, когда J. Pearson описал случай метакронного рака обеих молочных желез и матки [2]. В 1947 г. Н. Н. Петров внес описание критериев первичной множественности в первое советское руководство по клинической онкологии: «опухоли не должны быть метастатическими, занесенными по току лимфы, крови или по серозным полостям, ни отпечатками, развившимися от соприкосновения» [3].

В настоящее время используют два наиболее распространенных определения, представленные в проекте Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) и International Association of Cancer Registries and International Agency for Research on Cancer (IACR/IARC). Согласно рекомендациям базы данных SEER, для разграничения синхронных и метакронных ПМЗО следует использовать двухмесячный интервал. В то же время Международное агентство по изучению рака (IARC) предлагает считать опухоли синхронными, если они диагностированы с интервалом менее 6 месяцев (или метакронными при интервале более 6 месяцев) при условии, что они локализируются в разных органах [4].

Рак тонкого кишечника (РТК) относится к редким злокачественным опухолям: его выявляют приблизительно в 0,6% случаев возникновения онкозаболеваний и в 3–6% случаев опухолей ЖКТ; смертность от РТК составляет 0,3% от общего числа летальных исходов у онкопациентов в мире. В 31,6% случаев РТК диагностируют на ранней стадии развития. Общая выживаемость в течение 5 лет в случае локализованного рака тонкого кишечника достигает 84,8%. Согласно статистическим данным, в период с 2012 по 2021 г. средний ежегодный рост новых случаев РТК составил 2,2%, а с 2013 по 2022 г. уровень смертности увеличивался в среднем на 2% в год [5, 6]. Первичные злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки возникают редко. Они составляют примерно 61% от всех случаев рака тонкого кишечника [7]. Согласно данным ВОЗ, колоректальный рак (КРР) занимает 2-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире. В 2020 г. было зарегистрировано свыше 1,9 млн новых случаев КРР, а число смертей от этого заболевания превысило 930 000 случаев [7].

Авторы одного из ретроспективных исследований проанализировали 55 случаев КРР [8] и отметили, что рак желудка был наиболее часто встречающимся злокачественным образованием, связанным с КРР (20% случаев). Далее по частоте встречаемости расположились рак пищевода, рак матки и рак легких, и лишь у одного пациента был диагностирован рак двенадцатиперстной кишки, который выявили первым, а КРР — более чем через 6 месяцев [8].

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с четырьмя первично-множественными злокачественными опухолями двенадцатиперстной и толстой кишки.

Описание клинического случая

Пациентка Л., 56 лет, находится в онкологическом диспансере г. Азова. В 2020 г. при обследовании, в связи

с наличием жалоб на снижение веса, желтушность кожных покровов, а также зуд, была выявлена опухоль двенадцатиперстной кишки (по данным ФГДС от 10.08.2020): инфильтративно-язвенный с-г залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки, в биоптатах определена умеренно-дифференцированная аденокарцинома, МРТ-картина опухолевого поражения стенок двенадцатиперстной кишки, головки поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. Данных, подтверждающих другие ЗНО, при обследовании получено не было; на фиброколоноскопии от 10.08.2020 на 30 см от ануса выявлен полип. Установлен диагноз: рак двенадцатиперстной кишки, cT4N0M0, стадия IIb, клиническая группа 2, механическая желтуха. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия была выполнена 13.08.2020, и после нормализации показателей билирубина (общий билирубин 8,8 мкмоль/л) и предоперационной подготовки 21.08.2020 было выполнено оперативное вмешательство в следующем объеме: лапаротомия, гастропанкреатодуоденальная резекция, холецистэктомия с сеансом интраоперационной фотодинамической терапии на ложе удаленной опухоли. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентке проводили сопроводительную послеоперационную фармакотерапию, в том числе антибиотико- и тромبوпрофилактику.

После гистологического исследования операционного материала от 28.08.2020 получено заключение: низкодифференцированная аденокарцинома G3 — high grade с изъязвлением слизистой оболочки, прорастанием всех слоев стенки кишки, инвазией в ткань поджелудочной железы, очагами некроза, лимфоидной инфильтрацией по периферии опухоли, инвазией перинеуральных пространств, наличием опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах. В 12 исследованных лимфатических узлах выявлены синусовый гистиоцитоз, фолликулярная гиперплазия. Вне опухоли в стенке кишки — хроническое воспаление. Вне опухоли поджелудочной железы — эктазированные ацинусы с расширенным просветом. Линия резекции без признаков опухолевого роста (рис. 1).

Установлен диагноз: рак двенадцатиперстной кишки с прорастанием в поджелудочную железу pT4bN0M0 st. IIb, клиническая группа 2.

Согласно консультации химиотерапевта от 15.09.2020, при удовлетворительном состоянии больной, показателях общего и биохимического анализов крови в пределах

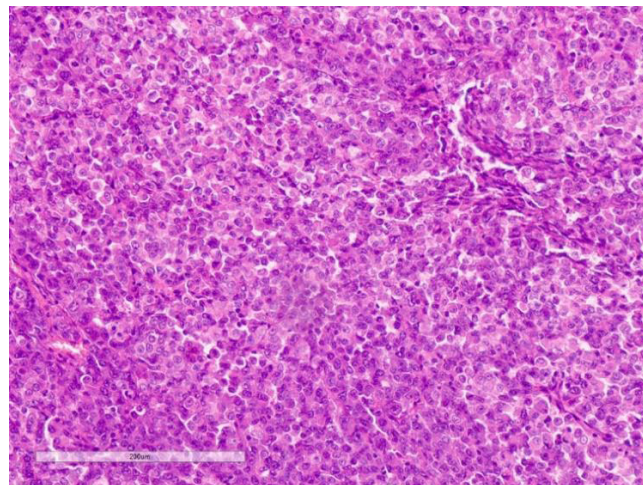


Рис. 1. Операционный материал: низкодифференцированная аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, G3

нормы, после консультации терапевта и кардиолога (при отсутствии противопоказаний) пациентке рекомендуется проведение в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX-6: оксалиплатин 85 мг/м² двухчасовая инфузия в 1-й день, лейковарин 400 мг/м² внутривенно в течение 2 ч с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м². Интервал 14 дней. С октября по март 2021 г. было проведено 12 курсов адъювантной ПХТ по схеме FOLFOX-6.

Практически сразу после завершения многокурсовой ПХТ появились жалобы на запоры, тенезмы, выделения слизи из прямой кишки при дефекации, слабость. По данным фиброколоноскопии (ФКС) 29.04.2021, были выявлены две опухоли: ректосигмоидного соединения и восходящей ободочной кишки. Заключение после гистологического исследования от 17.05.2021: G2 аденокарцинома (восходящая ободочная кишки), G2 аденокарцинома (ректосигмоидное соединение). Результаты УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 29.04.2021: структурные изменения лимфатических узлов по брюшине слева. Результаты спиральной компьютерной томографии (СРКТ) ОБП от 18.05.2021: диффузные изменения печени, состояние после панкреатодуоденальной резекции.

Выполнено оперативное вмешательство 31.05.2021 в следующем объеме: правосторонняя гемиколэктомия, передне-верхняя резекция прямой кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заключение по результатам гистологического исследования операционного материала от 07.06.2021: в слепой кишке G2 аденокарцинома с инвазией до субсерозного слоя; при исследовании региональных лимфоузлов в шести из них выявлено метастатическое поражение, в ректосигмоидном соединении обнаружена G2 аденокарцинома с инвазией мышечного слоя, в 8 региональных лимфатических узлах метастазов не выявлено. Линии резекции без признаков опухолевого роста. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии (ECOG-1).

Установлен диагноз «первично-множественный метакхронный рак»: рак слепой кишки pT2N1M0 st. III, клиническая группа 2, рак ректосигмоидного соединения pT2N0M0 st. I, клиническая группа 2, рак двенадцатиперстной кишки с прорастанием в поджелудочную железу pT4bN0M0 st. IIb; 12 курсов АПХТ.

Согласно консультации химиотерапевта от 12.06.2021 пациентке рекомендовано проведение курсов химиотерапии капецитабином. С июля 2021 г. по январь 2022 г. было проведено 8 курсов химиотерапии капецитабином. На момент проведения лечения состояние пациентки оценивали как 0–1 балла по шкале ECOG, курсы лечения сопровождалась гастроэнтероколитом 1-й степени. Проводили плановое диспансерное наблюдение согласно предусмотренному регламенту.

В мае 2022 г., спустя 1 год после оперативного лечения по поводу колоректальных злокачественных новообразований, при очередном диспансерном наблюдении и выполнении СРКТ ОБП наблюдались увеличение парааортальных лимфатических узлов размером до 16 мм с нечеткими контурами, «мутная» брыжейка, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости, что было расценено как метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов.

Консилиум врачей принял решение о проведении лекарственной противоопухолевой терапии по схеме FOLFIRI. С июня по август 2022 г. проведено 5 курсов ПХТ по схеме FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² 300 мг в 1 день,

кальция фолинат 680 мг в 1 день (400 мг/м²), 5 фторурацил 680 мг в 1 день, 5 фторурацил 4100 мг внутривенно капельно через микроинфузионную помпу за 46 ч (2400 мг/м²).

Были выполнены СРКТ ОБП и ОМТ от 20.09.2022, выявлено метастатическое поражение. С 03.10.2022 по 14.12.2022 пациентке провели 6 курсов ПХТ по схеме FOLFIRI.

По результатам СРКТ ОГК, ОБП, ОМТ от 23.01.2023 сделано заключение о прогрессировании процесса в связи с метастатическим поражением забрюшинных и брыжеечных лимфатических узлов.

В феврале 2023 г. назначен таргетный препарат Афлиберцепт (ингибитор опухолевого ангиогенеза), с февраля по июль 2023 г. проведено 5 курсов ПХТ по схеме FOLFIRI + таргетная терапия (афлиберцепт 4 мг/кг 260 мг в/в капельно в один день).

На фоне проведения химиотерапии пациентка отмечала ухудшение самочувствия (тошнота, зуд, слабость). В сентябре 2023 г. при выполнении плановой ФКС был обнаружен полип поперечной ободочной кишки и произведено его эндоскопическое удаление. В феврале 2024 г. у пациентки вновь появились боли в животе, а также выделения крови и слизи при дефекации. В апреле 2024 г. при выполнении ФКС по месту жительства выявлена четвертая по счету злокачественная опухоль с локализацией в прямой кишке на расстоянии 8 см от ануса, проксимальнее которой на 13 см от ануса был расположен ранее сформированный кишечный анастомоз без признаков опухолевой инфильтрации. При гистологическом исследовании была выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома G2. При выполнении СРКТ ОБП от 24.04.2024 обнаружены утолщение стенок ректосигмоидного соединения, забрюшинная лимфаденопатия.

С учетом того что ранее проведено более 30 курсов химиотерапии, принято решение о хирургическом лечении. 14.05.2024 было выполнено оперативное вмешательство в объеме передней резекции прямой кишки. При гистологическом исследовании операционного материала от 28.05.2024 в стенке прямой кишки диагностирована аденокарцинома G2 с воспалением, изъязвлением, кровоизлияниями. Опухоль инфильтрирует слизистый слой, подслизистый слой, мышечный слой, прорастает в параректальную жировую клетчатку, с периневральной инвазией, инвазией в кровеносные сосуды. Признаков инвазии в лимфатические сосуды не обнаружено. Линии резекции (дистальная и проксимальная) без признаков опухолевого роста. В 12 лимфатических узлах, выделенных из региональной жировой клетчатки, элементов опухоли не обнаружено (рис. 2).

Первично-множественный синхронно-метакхронный рак средне-ампулярного отдела прямой кишки pT3N0M0, st. IIa, резекция прямой кишки, рак двенадцатиперстной кишки pT4bN0M0, st. IIb, панкреатодуоденальная резекция, интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) в 2020 г., 12 курсов адъювантной полихимиотерапии (АПХТ), рак слепой кишки pT2N1M0 st. III, рак ректосигмоидного соединения pT2N0M0 st. I. Проведены правосторонняя гемиколэктомия и передняя резекция прямой кишки в 2021 г., 8 курсов монотерапии капецитабином и 16 курсов ПХТ.

Согласно консультации химиотерапевта от 26.05.2024 показано проведение лекарственной противоопухолевой терапии по схеме FOLFIRI + таргетная терапия афлиберцептом. Начало очередного курса на 15-й день.

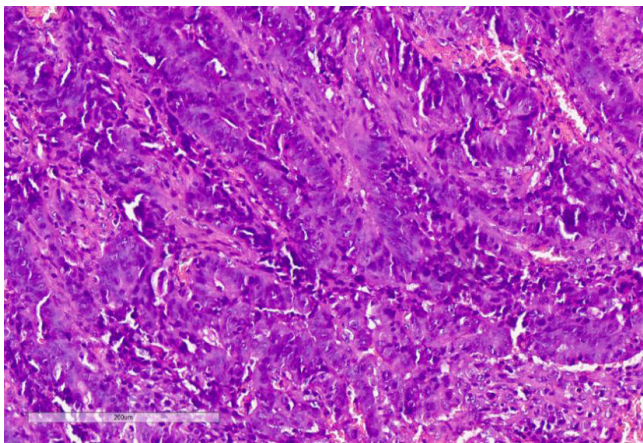


Рис. 2. Операционный материал. Умеренно-дифференцированная аденокарцинома, G2

С июня по август 2024 г. было проведено 4 курса лекарственной противоопухолевой терапии по схеме FOLFIRI + таргетная терапия афлиберцептом.

Во время проведения курсов химиотерапии пациентка оценивала свое состояние как удовлетворительное, отмечала повышенную утомляемость, периодически возникающую тошноту.

Обсуждение клинического случая

Причины возникновения ПМЗО на сегодняшний день до конца не изучены. Предполагается, что на них влияет несколько факторов, таких как: прогресс в ранней диагностике и лечении злокачественных новообразований, скрининг, а также плановые диагностические исследования после выявления первой опухоли, за счет чего происходят выявляемость второй и последующих опухолей и увеличение жизни онкологических пациентов. Важно подчеркнуть и раннее применение специфического противоопухолевого лечения, в особенности тех методов, которые оказывают повреждающее действие на ДНК (лучевая и химиотерапия) и используемые при лечении первого злокачественного новообразования, — снижение иммунного статуса на фоне данного лечения может стать «почвой» для развития последующих опухолей [9], кроме

того, существенную роль могут играть генетическая предрасположенность, а также воздействие факторов окружающей среды.

В рамках ретроспективного исследования на базе корейского онкологического центра были проанализированы данные 96 174 взрослых пациентов, у которых в период с 2003 по 2022 г. был выявлен первый случай рака. У 87 338 из них диагностирован один первичный случай злокачественной опухоли, а у 8836 пациентов (9% от общего числа) было выявлено два или более новообразования. Анализ медианы без возникновения новой опухоли показал, что у 44% пациентов с множественными первичными опухолями вторая злокачественная опухоль была выявлена в течение 1–5 лет после первой. Аналогичная тенденция наблюдалась и для последующих случаев: 40% третьих и 42% четвертых первичных опухолей были диагностированы в течение 1–5 лет после предыдущего диагноза. При этом для последующих случаев рака отмечалось сокращение времени появления новых опухолей: медиана интервала между появлением первой и второй злокачественными опухолями составила 4,1 года, между второй и третьей — 2,1 года, а между третьей и четвертой — 1,6 года [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай акцентирует внимание на важности продолжительного наблюдения и регулярных обследований для раннего выявления новых злокачественных опухолей после завершения лечения по поводу первого злокачественного новообразования. Своевременная диагностика и активное хирургическое лечение могут значительно улучшить прогноз у данных пациентов. В связи с этим, для выявления новых злокачественных образований у данных пациентов крайне важно организовать систематическое и долгосрочное медицинское наблюдение. Требуются дополнительные исследования, особенно в области терапии пациентов с синхронными или метакронными множественными первичными опухолями. Кроме того, необходимо более детально изучить влияние предшествующего лечения на прогноз, эффективность противоопухолевой терапии и потенциальные токсические эффекты.

Литература

1. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. ESMO. 2017; 2; 2 (2): e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
2. Owen LJ. Multiple malignant neoplasms. JAMA; 1921; 76: 1329–33.
3. Ганов А. М. Эпидемиология, факторы риска и оптимизация диагностики множественных первичных опухолей. М., 1994.
4. Li, Tao MDa; Wang, et al. Metachronous primary colon and periampullary duodenal cancer: A case report. Medicine. 2021; 100 (3): e24378. DOI: 10.1097/MD.00000000000024378.
5. Li L, Jiang D, Liu H, et al. Comprehensive proteogenomic characterization of early duodenal cancer reveals the carcinogenesis tracks of different subtypes. Nat Commun. 2023; 29; 14 (1): 1751. DOI: 10.1038/s41467-023-37221-5.
6. Reynolds I, Healy P, McNamara DA. Malignant tumours of the small intestine. Surgeon. 2014; 12 (5): 263–70. DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.003.
7. Li T, Wang X, Chen C, et al. Metachronous primary colon and periampullary duodenal cancer: A case report. Medicine (Baltimore). 2021; 22; 100 (3): e24378. DOI: 10.1097/MD.00000000000024378.
8. Li Q, Zhang B, Niu FN, et al. Clinicopathological characteristics, MSI and K-ras gene mutations of double primary malignancies associated with colorectal cancer. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020; 4; 100 (4): 301–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.012.
9. Kwon JH, Kim H, Lee JK, et al. Incidence and Characteristics of Multiple Primary Cancers: A 20-Year Retrospective Study of a Single Cancer Center in Korea. Cancers (Basel). 2024. 26; 16 (13): 2346. DOI: 10.3390/cancers16132346.

References

1. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO*. 2017; 2; 2 (2): e000172. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
2. Owen LJ. Multiple malignant neoplasms. *JAMA*; 1921; 76: 1329–33.
3. Ganov AM. *Jepidemiologija, faktory riska i optimizacija diagnostiki mnozhestvennyh pervichnyh opuholej*. M., 1994. Russian.
4. Li, Tao MDa; Wang, et al. Metachronous primary colon and periampullary duodenal cancer: A case report. *Medicine*. 2021; 100 (3): e24378. DOI: 10.1097/MD.00000000000024378.
5. Li L, Jiang D, Liu H, et al. Comprehensive proteogenomic characterization of early duodenal cancer reveals the carcinogenesis tracks of different subtypes. *Nat Commun*. 2023; 29; 14 (1): 1751. DOI: 10.1038/s41467-023-37221-5.
6. Reynolds I, Healy P, Mcnamara DA. Malignant tumours of the small intestine. *Surgeon*. 2014; 12 (5): 263–70. DOI: 10.1016/j.surge.2014.02.003.
7. Li T, Wang X, Chen C, et al. Metachronous primary colon and periampullary duodenal cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 22; 100 (3): e24378. DOI: 10.1097/MD.00000000000024378.
8. Li Q, Zhang B, Niu FN, et al. Clinicopathological characteristics, MSI and K-ras gene mutations of double primary malignancies associated with colorectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020; 4; 100 (4): 301–6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.012.
9. Kwon JH, Kim H, Lee JK, et al. Incidence and Characteristics of Multiple Primary Cancers: A 20-Year Retrospective Study of a Single Cancer Center in Korea. *Cancers (Basel)*. 2024. 26; 16 (13): 2346. DOI: 10.3390/cancers16132346.