

## СИНХРОННОЕ РАЗВИТИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Малихова О.А., Туманян А.О., Угниадзе Г.В., Сторожаков Г.И., Лепков С.В.,  
Суборцева И.Н., Гетуева А.А.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

### ВВЕДЕНИЕ

Под первично-множественными опухолями (ПМО) понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух и более новообразований. При этом могут быть поражены не только разные органы и ткани, но и в одном органе мультицентрически может быть обнаружено две и более различных по морфологии опухоли. Проблема множественных новообразований приобрела особое значение в связи с наблюдаемым повышением частоты синхронных и еще более метасинхронных опухолей. Только за последние 30 лет во всем мире описано несколько десятков тысяч наблюдений ПМО. В последние десятилетия показатель роста ПМО возрос почти в 10 раз.

Хорошо известна возможность развития у одного больного нескольких злокачественных опухолей по типу первично-множественных злокачественных опухолей, одной из которых является неходжкинская лимфома (НХЛ) [6]. В литературе описаны случаи возникновения солидной опухоли спустя несколько лет после химиотерапии НХЛ [25; 26]. Возможно синхронное развитие ДВККЛ и солидной опухоли [27]. Известны случаи появления гемобластоза спустя годы после лечения солидной опухоли [28].

В настоящее время выделяют целый комплекс факторов, влияющих на рост заболеваемости ПМО. Урбанизация и рост интенсивности воздействия канцерогенов, увеличение средней продолжительности жизни, накопление наследственных

неблагоприятных факторов повышают риск развития ПМО. Улучшение диагностики онкологических заболеваний способствует выявлению злокачественных новообразований на ранних стадиях. И, без сомнения, расширение возможностей лечения этих заболеваний повышает риск возникновения метасинхронных опухолей. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) хронические вирусные инфекции человека отнесены к группе доказанных канцерогенных факторов. К вирусным инфекциям, которые определенно участвуют в многоступенчатом этиопатогенезе злокачественных новообразований, отнесены вирусы гепатитов В, С и D (ВГС, ВГВ, ВГД), вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, ряд вирусов герпетической группы — Эпштейна — Барр, герпес 6-го и 8-го типов [17].

Гепатит С имеет повсеместное распространение. В мире на сегодня насчитывается более 350 млн человек больных гепатитом С. Ежегодно регистрируется 530 000 новых случаев заражения вирусным гепатитом С [3; 4]. К группе риска в первую очередь относятся лица, использующие внутривенно психоактивные вещества, больные, которым проводился программный гемодиализ, переливание крови и ее компонентов, медицинские работники. Частота вирусносительства в различных регионах колеблется менее чем с 1% в Северной Европе, до 3% — в странах Ближнего Востока и Азии [3].

Вирус гепатита С — это РНК-вирус, принадлежащий к семейству флавириусов. Полный цикл репликации происходит в цитоплазме пораженной клетки, будь то гепатоцит или лимфоцит. В геноме ВГС не обнаружено ни одного известного сегодня облигатного онкогена. Однако в настоящее время появляется все больше доказательств того, что кодируемые вирусом белки участвуют в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы. Белки ВГС могут вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоза [12; 13]. Белки вируса, например ядерный белок, имеют трансформирующее действие на клетки фибробластов мыши *in vitro* [7].

Хорошо известно, что у половины больных хроническим гепатитом С (ХГС) через 15–20 лет без лечения формируется цирроз печени. Многие исследователи цирроз печени расценивают как плацдарм для возможного развития первичного рака печени. На фоне цирроза печени малигнизация наступает в 12,5% случаев, при его отсутствии — в 3,8% [1; 5; 8]. Эти последствия хронического гепатита С связаны прежде всего с цитопатическим действием и репликативным циклом вируса гепатита С в печеночной ткани.

Эпидемиологические наблюдения являются еще одним аргументом, подтверждающим роль ВГС в этиологии и патогенезе первичного рака печени. Распространенность первичного рака печени варьирует в различных географических регионах. Страны с высоким (Мозамбик, ЮАР, Китай, Сингапур) и средним (страны Центральной и Южной Америки, Северной Африки) уровнями заболеваемости первичным раком печени являются эндемичными по заболеваемости вирусными гепатитами В и С. В странах с низкими показателями заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (США, Канада, Россия) уровень вирусоносительства составляет от 3 до 11%, но среди коренного населения менее 0,1% [3].

Важной особенностью ВГС является тот факт, что вирус может реплицироваться и вызывать специфические патологические изменения в органах и тканях за пределами печени. Внепеченочные проявления вирусного гепатита С регистрируются в 40–75% случаев. В настоящее время доказана этиопатогенетическая связь смешанной криоглобулинемии 2-го типа с ХГС [14; 11]. В качестве других внепеченочных проявлений рассматривают такие заболевания, как: эндокринные (гипо-, гипертиреоз, тиреодит Хашимото), кожные (поздняя кожная порфирия, узловатая эритема), почечные (гломерулонефрит), аутоиммунные (узелковый периартериит, болезнь Бехчета), гематологические (идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинские лимфомы).

Роль ВГС в многоступенчатом этиопатогенезе неходжкинских лимфом впервые была отмечена во время исследования пациентов с эссенциальной смешанной криоглобулинемией — хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором наблюдается пролиферация В-клеток в костном мозге. Хроническая ВГС-инфекция была доказана

в качестве этиологического фактора эссенциальной смешанной криоглобулинемии более 10 лет назад. Тот факт, что смешанная криоглобулинемия является одним из возможных этапов развития злокачественных лимфом, побудил проведение дальнейших исследований возможной роли вируса гепатита С в этиологии и патогенезе НХЛ.

ВГС — лимфотропный вирус. РНК вируса определяется в Т-, В-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах периферической крови. Наличие белков ВГС в инфицированных лимфоцитах может инициировать нарушение регуляции роста и способствовать возникновению дальнейших изменений в лимфоцитах. Длительная репликация ВГС в клетках лимфоидной ткани индуцирует их пролиферацию. Показано, что ВГС вызывает пролиферацию В-лимфоцитов *in vitro*, блокируя пути апоптоза этих клеток путем повышения экспрессии белка BCL-2. При этом в лимфоцитах возникают изменения в ДНК, которые могут запустить многоэтапный процесс злокачественной трансформации этих клеток. У пациентов с хронической ВГС-инфекцией происходит олигоклональная пролиферация лимфоцитов внутрипеченочных фолликулов [15; 16]. Повышенная пролиферация клеток, инфицированных ВГС, способствует возникновению в них геномных aberrаций. У больных хроническим гепатитом С высокая частота транслокации t(18q21) [9].

Локализация НХЛ, ассоциированных с ВГС, отличается от таковой при обычных лимфомах. В действительности 65% диффузных крупных В-клеточных лимфом, ассоциированных с ВГС, являются первичными экстранодными при сравнении с контрольной группой, где данный показатель составляет 19% [2]. Лимфомы, ассоциированные с ВГС, наиболее часто развиваются вне лимфатических узлов, преимущественно в печени, селезенке и слюнных железах [2]. Это подтверждает способность вируса гепатита С реплицироваться в тканях данных органов [2].

Одновременное существование двух ВГС-ассоциированных опухолей у одного больного чрезвычайно редко. В мировой литературе представлено несколько клинических случаев, описывающих больных с синхронными раком печени и НХЛ на фоне хронического гепатита С.

В доступной нам литературе мы нашли описание семи случаев одновременного развития НХЛ и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). К. Ohtsubo, E. Oki и соавт. описывают случай ПМО — ГЦК и рецидива НХЛ печени у 66-летнего пациента на фоне вирус-ассоциированного цирроза печени. Проведение комбинированного лечения — ПХТ по схеме R-COP и радиочастотной абляции опухолевых очагов в печени позволило достигнуть полной клинической ремиссии [19].



Т. Himoto, Y. Miyauchi и соавт. представили клинический случай развития синхронных ПМО — первичной НХЛ селезенки и ГЦК у пациента с гепатит С-ассоциированным циррозом печени. Авторы указывают на очевидность роли ВГС в этиопатогенезе как первичного рака печени, так и НХЛ [21].

A. Lin, J.S. Kadam и соавт. указывают на возможность развития синхронных ПМО при отсутствии определяемой лабораторными методами вирусемии. Доказательством служит описание двух клинических примеров развития первичной НХЛ печени и ГЦК у пациентов с ВГС в анамнезе, после успешного лечения рибаверином и терапии интерфероном. В качестве предракового заболевания в одном случае описывается цирроз печени, у второго пациента — нодулярная регенераторная гиперплазия [23].

A. Suriawinata, M.Q. Ye и соавт. наблюдали клинический случай развития у больного хроническим гепатитом С с исходом в цирроз печени первичного рака печени. НХЛ с поражением лимфатического узла ворот печени диагностирована как случайная находка во время операции — трансплантации печени [10].

S. Nakai, T. Masaki и соавт. описали пациента с синхронными первичной НХЛ желудка, ГЦК. Вирус-ассоциированный цирроз печени, печеночная недостаточность создавали объективные трудности для назначения адекватного лечения. После проведения терапии ритуксимабом в монорежиме достигнута полная клиническая ремиссия первичной лимфомы желудка [22].

T. Stroffolini, A. Andriani и соавт. сообщили о случае развития синхронных ПМО — ГЦК, эссенциальной смешанной криоглобулинемии II типа, НХЛ с поражением костного мозга у 67-летнего пациента с ВГС-ассоциированным циррозом печени. Авторы показали ведущую роль ВГС в этиологии и патогенезе ГЦК. А данные о лимфотропности ВГС приводят к мысли о том, что вирус играет немаловажную роль не только в развитии хронической болезни печени (цирроз, первичный рак печени), но и лимфопролиферативных заболеваний [18; 24].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ниже представляем клинический случай одновременного развития НХЛ, гепатоцеллюлярной карциномы у пациента с ВГС-ассоциированным циррозом печени.

Больной 67 лет в 2005 году обратился за медицинской помощью в РОНЦ РАМН по поводу образования в области левого плеча, быстро увеличивающегося в размере.

Из анамнеза известно, что в течение 15 лет больной страдает вирусным гепатитом С, генотип 1b. В сентябре 2005 года при прохождении обследования в специализированной клинике больному поставлен диагноз цирроз печени, класс В по Чайлд-Пью: по данным УЗИ воротная вена расширена до 14–16 мм, печень диффузно неоднородна. При ЭГДС выявлено: в своде желудка визуализируются подслизистые

кровоизлияния овальной формы размерами от 0,3 до 0,5 см в диаметре. В антральном отделе по передней стенке желудка отмечается сдавление ее извне краем печени. Варикозное расширение вен пищевода III ст.

Было назначено лечение: Пег-интрон по 50 мкг 1 раз в 2 недели — 2 мес. и Ребетол по 600 мг через день — 2 мес.

На момент обращения больного в поликлинику РОНЦ РАМН уровень АЛТ составлял 438 Ед, АСТ — 330 Ед, ЩФ — 480 Ед, ЛДГ — 650 Ед, общий белок был 64 г/л.

В крови определялись антитела к ВГС и вирусная нагрузка HCV-инфекции составляла 4,5x10<sup>6</sup>/мл. Генотип вируса был определен как 1b.

При осмотре в области левого локтевого сгиба выявлено опухолевое образование размером 9x10 см с инфильтрацией кожи и мягких тканей.

После полного и всестороннего обследования у больного на компьютерной томографии органов брюшной полости — в обеих долях печени множественные очаги поражения от 3 до 10 см в диаметре. Другой опухолевой патологии не обнаружено.

Больному была выполнена биопсия опухолевого образования в области левого локтевого сгиба. При гистологическом исследовании диффузная В-крупноклеточная лимфома. Одновременно с этим уровень АФП в крови составлял 44000 ЕД. N менее 5,0 МЕ/мл.

Была выполнена тонкоигольная пункционная биопсия одного из опухолевых образований печени. При морфологическом исследовании биоптата диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) опухолей обеих локализаций на наличие экспрессии в опухолевых клетках белков вируса гепатита С. Морфоиммуногистохимическая картина соответствует диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, клетки злокачественной лимфомы и ГЦК экспрессировали на мембране и в цитоплазме белки ВГС (рис. 1, 2).

Таким образом, у больного были диагностированы синхронные ВГС-ассоциированные опухоли: диффузная В-крупноклеточная лимфома печени с поражением мягких тканей левого плеча, кожи, локтевого сустава и гепатоцеллюлярная карцинома.

Учитывая множественность поражения печени, цирроз печени, оперативное лечение больному не могло быть выполнено. Принято решение о консервативной тактике ведения пациента. Больному проведен курс ПХТ по схеме СНОР в комбинации с ритуксимабом. Лечение проводилось на фоне противовирусной терапии. Дозы противовирусных препаратов скорректированы с учетом возможной активации вирусной инфекции. Дозы препаратов увеличены: Пег-интрона до 100 мкг еженедельно и Рибавирина по 800 мг в день ежедневно (учитывая вес пациента).

После проведения химиотерапии у больного опухолевый узел в области локтевого сгиба уменьшился

более чем на 75%. Образования в печени оставались без динамики. Развилась лейкопения IV степени, тромбоцитопения IV степени, тяжелая печеночно-почечная недостаточность. Проводимые лечебные мероприятия были неэффективны. Больной умер.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день очевидно, что существует ряд злокачественных новообразований, в этиологии и патогенезе которых очевидную роль играют вирусные инфекции. Доказано, что хроническое течение вирусной инфекции может приводить к развитию злокачественных новообразований. ВГС не является исключением. Ассоциация ВГС и первичного рака печени известна давно. В последнее время ряд лимфопролиферативных заболеваний отнесены к вирус-ассоциированным опухолям. По данным классификации ВОЗ ДККЛ является ВГС-ассоциированной опухолью.

Одновременное развитие ВГС-ассоциированных ПМО у одного больного — редкое наблюдение. Всего описано семь клинических случаев развития ГЦК и НХЛ у больных ВГС. Во всех приведенных клинических примерах маркеры вирусного гепатита С были положительными. В сыворотке крови больных определялись антитела к ВГС и непосредственно генетический материал вируса. Первичный рак печени у 6 из 7 больных развивался на фоне ВГС-ассоциированного цирроза печени. В одном клиническом случае в качестве предракового заболевания описана нодулярная регенераторная гиперплазия. Диагноз гепатоцеллюлярная карцинома верифицирован с помощью лабораторных, инструментальных методов исследования, гистологического исследования биоптата опухолевой ткани. У троих пациентов имелись признаки печеночной недостаточности различной степени.

Диагноз НХЛ устанавливался на основании гистологического исследования биоптата опухолевой ткани. В одном клиническом случае НХЛ обнаружена как случайная находка во время операции трансплантации печени. Во всех описываемых случаях морфологический вариант лимфомы был одинаковый — диффузная В-крупноклеточная лимфома. Локализация первичного опухолевого очага была как нодальная (лимфатический узел ворот печени), так и экстранодальная (поражение печени, селезенки, желудка).

Ведущим критерием в выборе лечебной тактики у описываемых больных была оценка функционального состояния печени. Предпочтение отдавалось комбинированным методам лечения. На первом этапе использовались методы локального аблативного и циторедуктивного лечения гепатоцеллюлярной карциномы. В последующем по поводу НХЛ проводилась полихимиотерапия по схеме СНОР в комбинации с моноклональными антителами — ритуксимабом. У одного пациента,

учитывая развитие тяжелой печеночной недостаточности, проведена терапия ритуксимабом в монорежиме. Совместное применение хирургических методов лечения с последующей системной цитостатической терапией позволило достичь полной ремиссии во всех клинических случаях, описанных в литературе.

Представленное нами наблюдение касается больного, у которого в возрасте 52 лет был диагностирован вирусный гепатит С, по поводу чего он получал лечение противовирусными препаратами и терапию интерфероном. Через 15 лет у больного развились ПМО-синхронные ГЦК и НХЛ с поражением мягких тканей в области левого плеча, кожи, локтевого сустава.

Приведенные выше данные, клинические примеры, представленные в литературе, описанный нами клинический случай показывают, что у больных ВГС возможно развитие двух ассоциированных с этой инфекцией опухолей. На сегодняшний день существуют объективные трудности диагностики ПМО, а именно распознать вторую опухоль как самостоятельное заболевание, а не как метастаз первичной опухоли. У больных хроническим гепатитом С должна быть настороженность в отношении развития ПМО. Оценка поражения печени при ВГС-ассоциированных лимфомах — важная проблема, не имеющая на сегодняшний момент однозначного решения. Необходимо совершенствование методов диагностики с использованием эндоскопических методик, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, серологического, иммуногистохимического, иммуноцитологического исследований.

В то же время лечение вирус-ассоциированных ПМО остается трудной проблемой. Редкость описываемой нами патологии, отсутствие данных динамического наблюдения за больными, у которых достигнута полная ремиссия, не позволяют говорить о наличии оптимальной тактики лечения синхронных ВГС-ассоциированных ГЦК и НХЛ. Однако очевидна целесообразность комбинированного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что положительный эффект при попытке лечения нашего больного не был достигнут, мы сочли возможным поделиться редким наблюдением синхронных ГЦК и НХЛ у больного ВГС. Эти сведения могут послужить основанием для проведения скрининга лиц, инфицированных ВГС, для выявления ранних стадий лимфопролиферативных заболеваний, своевременного назначения этиопатогенетической терапии.

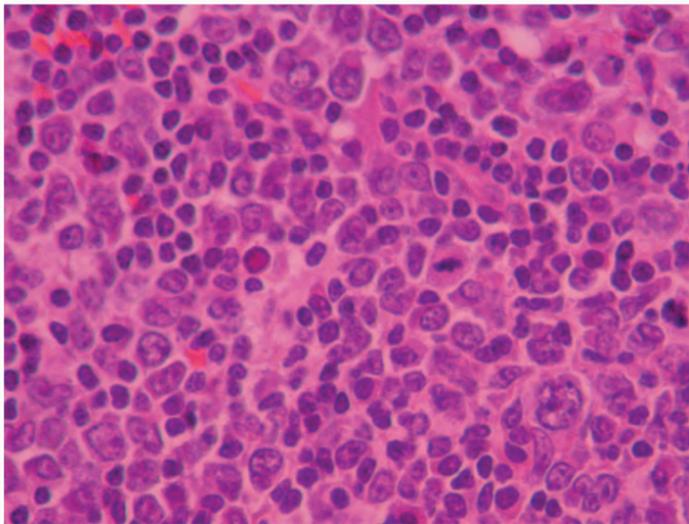


## ЛИТЕРАТУРА

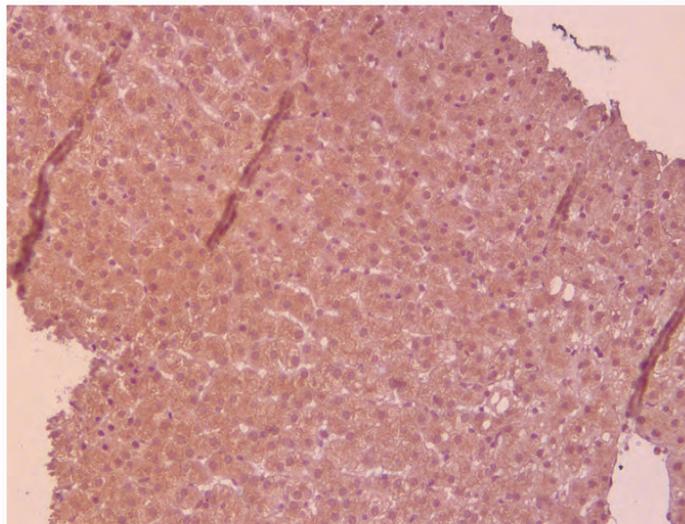
1. *Llovet, J.M.* Hepatocellular carcinoma / J.M. Llovet et al. // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 1907–1917.
2. *Fiorilli, M.* HCV-associated lymphoma / M. Fiorilli, C. Mecucci, P. Farci, M. Casato // *Rew. Clin. Exp. Hematol.* — 2003. — Vol. 7, No. 4. — P. 406–423.
3. *Ziqneqo, A.L.* Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview / A.L. Ziqneqo, C. Giannini, C. Ferri // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, No. 17. — P. 2467–278.
4. *Wright, T.L.* Antiviral therapy and primary and secondary prevention of hepatocellular carcinoma / T.L. Wright // *Hepatol. Res.* — 2007. — Suppl 2. — S294–298.
5. *Potthoff, A.* HIV-associated tumors / A. Potthoff, N.H. Brockmeyer // *Arch. Pathol. Lab. M.* — 2001. — Vol. 124, No. 14. — P. 1674–1676.
6. *Eros, N.* Large B-cell lymphoma of leg in a patient with multiple malignant tumors / N. Eros, Z. Karolyi, A. Kovacs et al. // *Act. Dermatol. Venerol.* — 2003. — Vol. 83, No. 5. — P. 354–357.
7. *Hung, C.H.* Associated of amino acid variations in the NS5A and E2-PePHD region of hepatitis C virus 1b with hepatocellular carcinoma / C.H. Hung, C.H. Chen, C.M. Lee et al. // *J. Viral Hepat.* — 2008. — Vol. 15, No. 1. — P. 58–65.
8. *Lai, M.M.* Hepatitis C virus proteins: direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more / M.M. Lai // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 568–571.
9. *Trepo, C.* Viral hepatitis / C. Trepo, F. Zoulim, P. Pradat // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 12, No. 5. — P. 481–490.
10. *Suriawinata, A.* Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in a patient with chronic hepatitis C and cirrhosis / A. Suriawinata, M.Q. Ye, S. Emre, J. Strauchen, S.N. Thung // *Arch. Pathol. Lab. M.* — 2000. — Vol. 124, No. 10. — P. 1532–1534.
11. *Karavattathayil, S.J.* Detection of hepatitis C virus RNA sequences in B-cell non-Hodgkin lymphoma / S.J. Karavattathayil, G. Kalken, H.J. Liu et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 13. — P. 391–398.
12. *De Vita, S. et al.* Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection / S. De Vita et al. // *Blood*. — 1997. — Vol. 90. — P. 776–782.
13. *Satoh, T.* The relationship between primary splenic malignant lymphoma and chronic liver disease associated with hepatitis C virus infection / T. Satoh, T. Yamada, S. Nakano et al. // *Cancer*. — 1997. — Vol. 80. — P. 1981–1988.
14. *De Vita, S.* Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia / S. De Vita, D. Sansonno, R. Dolcetti // *Blood*. — 1995. — Vol. 86. — P. 1887–1892.
15. *Murakami, J.* Functional B-cell response in in trahepatic lymphoid follicles in chronic hepatitis C / J. Murakami, Y. Shimizu, Y. Kasha et al. // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 143–150.
16. *Zuckerman, E.* bcl 2 and immunoglobulin gene rearrangement in patients with hepatitis C virus infection / E. Zuckerman, T. Zuckerman, D. Sahar et al. // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 112. — P. 364–369.
17. *Suarez, F.* Infection-associated lymphomas derived from marginal-zone B-cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation / F. Suarez, O. Lortholary, O. Hermine // *Blood*. — January 5, 2006; DOI 10.1182/blood-2005-09-3679.
18. *Pozzato, G.* Low grade malignant lymphoma hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia / G. Pozzato, C. Mazzaro, M. Crovatto et al. // *Blood*. — 1994. — Vol. 84. — P. 3047–3053.
19. *Ohtsubo, K.* Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis / K. Ohtsubo, E. Oku, R. Imamura et al. // *Acta Haematol.* — 2006. — Vol. 116, No. 4. — P. 266–271.
20. *Kataoka, T.R.* Concomitant hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with nodular regenerative hyperplasia / T.R. Kataoka, Y. Tsukamoto, N. Kanazawa et al. // *Pathol. Int.* — 2006. — Vol. 56, No. 5. — P. 279–282.
21. *Himoto, T.* Coexistence of splenic non-Hodgkin's lymphoma with hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C / T. Himoto, Y. Miyauchi, K. Nomura et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51, No. 1. — P. 70–76.
22. *Nakai, S.* Diffuse large B-cell primary gastric lymphoma treated successfully with the CD20 monoclonal antibody (rituximab): a case with severe liver dysfunction due to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / S. Nakai, T. Masaki, T. Shintani et al. // *Oncol. Rep.* — 2005. — Vol. 13, No. 6. — P. 1065–1068.
23. *Lin, A.* Concomitant diffuse large B-cell lymphoma and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus liver disease: a study of two cases. 1 / A. Lin, J.S. Kadam, H.C. Bodenheimer, J. Leonard, M.A. Joyce, G. Lake-Bakaar // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, No. 8. — P. 1350–1353.
24. *Stroffolini, T.* Sequential development of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, essential mixed cryoglobulinemia, and non — Hodgkin's lymphoma in a hepatitis C-positive subject / T. Stroffolini, A. Andriani et al. // *Ann. Hematol.* — 2002. — Vol. 81, No. 1. — P. 48–49. Epub 2001 Dec 11.
25. *Tokuchi, Y.* Synchronous triple lung cancers after treatment for non-Hodgkin's lymphoma: methachronous quadruple cancer / Y. Tokuchi, M. Kamachi, M. Hasegawa et al. // *Intern. Med.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1031–1034.
26. *Yamada, T.* Second lung adenocarcinoma after combination chemotherapy in two patients with primary non-Hodgkin's lymphoma / T. Yamada, K. Shinohara, K. Takeda et al. // *Japn. J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 29, No. 4. — P. 226–228.
27. *Mohren, M.* Acute myelofibrosis in a patient with diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma and renal cancer / M. Mohren, U. Essabach, A. Franke et al. // *Leuk. Lymphoma*. — 2003. — Vol. 44, No. 9. — P. 1603–1607.
28. *Zanzi, I.* Detection of non-Hodgkin's lymphoma by capromab pentetide scintigraphy in a patient with prostate carcinoma / I. Zanzi, R. Stark // *Urology*. — 2002. — Vol. 60, No. 3. — P. 514.

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

**СИНХРОННОЕ РАЗВИТИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ  
КАРЦИНОМЫ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**



**Рис. 1.** В-клеточная диффузно-крупноклеточная лимфома с экспрессией вируса гепатита С на поверхности



**Рис. 2.** ИГХ гепатоцеллюлярного рака с экспрессией на поверхности и внутри цитоплазмы беков вируса гепатита С.