

# ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГУ НИИ онкологии  
им.Н.Н.Петрова

С.Я.Максимов

**В статье  
проанализированы  
различные комбинации  
первично множественных  
опухолей органов женской  
репродуктивной системы.  
В результате  
сформулирована гипотеза  
о трех основных  
синдромах:  
гормоназависимых,  
радиоиндуцированных и  
вирусзависимых  
полинеоплазиях.**

Актуальность проблемы первично множественных опухолей органов репродуктивной системы и толстой кишки определяется рядом взаимосвязанных причин и обстоятельств: нарастанием в популяции так называемых болезней цивилизации (ановуляция, бесплодие, ожирение, сахарный диабет), изменениями стиля сексуального поведения (раннее начало половой жизни, промискуитет) и увеличением онкологической заболеваемости. Определенный прогресс в раннем выявлении и лечении рака обеспечил увеличение показателей выживаемости. Указанные факторы привели к повышению реального клинического значения синхронных и метакронных полинеоплазий.

При определении признаков первичной множественности опухолей мы руководствовались критериями, предложенными Warren и Gates (1932) [19] и уточненными Н.Н.Петровым (1947) [9], согласно которым каждая из опухолей должна иметь ясную картину злокачественности, располагаться отдельно от другой и не являться метастазом.

Многие авторы отметили закономерное преобладание первично множественных опухолей органов репродуктивной системы среди всех видов полинеоплазии у женщин [1, 6, 8, 11, 13, 18, 20]. Annegers, Malkasian (1981) [12] провели тщательное исследование других опухолей у 1192 больных раком эндометрия, лечившихся в клинике братьев Мейо (Рочестер, США). Первично множественные опухоли выявлены у 18,1%. Увеличение риска рака молочной железы отмечено у больных, имевших общие патогенетические факторы: бесплодие и ожирение. Nemeth et al. (1978) [16] изучили полинеоплазии у 1366 больных раком тела матки. Частота синхронных и метакронных опухолей составила 2,2%. Синхронной опухолью чаще всего был рак яичников, метакронной - рак молочной железы или колоректальная карцинома.

Нами были изучены данные, касающиеся 18 800 больных злокачественными опухолями тела матки (2157), молочной железы (8167), шейки матки (3812), яичников (1992), толстой кишки (2072), вульвы (520) и влагалища (80), имевшихся в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова за период с 1960 по 1999 годы. В 714 случаях среди этого количества больных выявлена первичная множественность злокачественных опухолей (3,8%) (табл.1).

При анализе разнообразных сочетаний первичномножественных опухолей 75% из них были отнесены к гормоно- и диетзависимым, 11% – к радиоиндуцированным и 9% – к вирусзависимым полинеоплазиям. На долю остальных наблюдений пришлось не более 5% всех случаев.

Таблица 1

Распределение первично множественных злокачественных опухолей

Локализация первой опухоли	Число больных		Из них со второй опухолью									
			тело матки		молочная железа		яичники		шейка матки		толстая кишка	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Тело матки	258	100	-	-	96	37,2	74	28,7	25	9,7	63	24,4
Молочная железа	251	100	96	38,3	-	-	67	26,7	42	16,7	46	18,3
Яичники	155	100	74	47,8	67	43,2	-	-	5	3,2	9	5,8
Шейка матки	100	100	25	25	42	42	5	3,2	-	-	28	28
Толстая кишка	146	100	63	43,1	46	31,5	9	6,2	28	19,2	-	-

## Синдром гормонозависимых аденокарцином в составе полинеоплазий

Среди всего многообразия различных локализаций полинеоплазий органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин по своей частоте и реальному клиническому значению безусловно выделяются гормоно- и диетзависимые злокачественные опухоли.

Установлено, что общими факторами риска гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы (рак тела матки, молочной железы и яичников) является выраженная хроническая гиперэстрогения, что особенно характерно для больных раком тела матки. Высокое содержание рецепторов прогестерона, синтез которых стимулируется эстрогенами у больных РТМ, РМЖ и РЯ, является положительным прогностическим фактором, достоверно коррелирующим с более высокими показателями 5-летней выживаемости. Больные раком толстой кишки не имеют достоверных признаков эстрогенной зависимости.

По всей видимости, патогенетическая общность гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы и рака толстой кишки (и особенно рака ободочной кишки) объясняется эндокринными нарушениями метаболического характера.

Среди 2157 больных раком тела матки первично множественные опухоли верифицированы у 297 (13,8%). Первое ранговое место занимает рак молочной железы (32,3% по отношению к полинеоплазиям), что подчеркивает наибольшее патогенетическое сходство этих двух опухолей в синдроме гормонозависимых первично множественных опухолей. При этом характерны выраженные нарушения как в репродуктивном, так и в энергетическом гомеостатах. В частности, отмечено преобладание I гормонозависимого типа РТМ (по классификации Я.В. Бохмана) [4-6], надпочечникового и инволютивного типов РМЖ (по классификации В.Ф. Семиглазова) [10] (табл.2).

Синхронные сочетания РТМ и РЯ, отмеченные в 74 наблюдениях (24,9%), характеризуются выраженными

нарушениями в репродуктивной системе при отсутствии существенных изменений метаболизма.

Среди 8167 первичных больных раком молочной железы полиорганные первично множественные опухоли отмечены у 312 (3,8%). Как и у первичных больных РТМ, отмечается закономерное сочетание тех же опухолей - рака молочной железы, тела матки и толстой кишки - всего в 80,5% таких наблюдений.

Для синдрома гормонозависимых полинеоплазий характерна либо синхронность, либо короткие интервалы (2-3 года) между клиническими проявлениями рака молочной железы, тела матки и яичников. Можно было предположить, что метахронность этих опухолей кажущаяся - в действительности они могут возникать синхронно, но диагностироваться с короткими интервалами в связи с неодинаковыми темпами роста различных опухолей, которые по своим патогенетическим особенностям образуют четко очерченный синдром (табл.3).

Среди 1992 больных первичным раком яичников полинеоплазии морфологически верифицированы у 191 (9,6%). Характерное сочетание с аденокарциномами эндометрия (38,7% по отношению ко всем первично множественным опухолям), молочной железы (35,1%) и толстой кишки (4,7%) вместе составили 78,5%, тогда как частота всех других опухолей не превышала ожидаемую в общей популяции.

Исключительная агрессивность рака яичников обуславливает выявление этой опухоли, как правило, в III и IV стадиях (до 70%) и сомнительный прогноз. Поэтому в составе полинеоплазий РЯ либо выявляется как синхронная, либо как вторая опухоль. Отмечено частое сочетание эндометриоидной цистаденокарциномы яичников и рака эндометрия, что подчеркивает их патогенетическое сходство. Анализ сочетаний эндометриоидной цистаденокарциномы яичников и РТМ подтверждает положение, согласно которому различная локализация эндометрия (в слизистой оболочке полости матки или в гетеротопических зонах) не исключает сходства их биологического поведения, вплоть до возмож-

Таблица 2  
Патогенетический тип рака тела матки в сопоставлении с частотой первично множественного рака молочной железы и яичников

Патогенетический тип рака тела матки	Число больных	Из них с карциномой молочной железы		Из них с карциномой яичника	
		n	%±m	n	%±m
I (гормонозависимый)	1456	84	5,8±2,5	64	4,4±2,6
II (автономный)	701	12*	1,7±3,7	10*	1,4±3,7
Всего	2157	96	4,4±2,1	74	3,4±2,1

Примечание: \* - различие достоверно по сравнению с I (гормоно-зависимым типом) рака тела матки, p<0,05.

Таблица 3  
Средние интервалы между выявлением первой и последующей опухоли (в годах)

Локализация первой опухоли	Локализация второй опухоли		
	тело матки	молочная железа	яичники
Тело матки	-	2,1	0
Молочная железа	3,0	-	6,0
Яичники	0	3,2	-

ности синхронной малигнизации под влиянием общих этиологических факторов. Неклассифицируемая цистаденокарцинома яичников чаще сочетается с карциномой молочной железы.

Таким образом, общим для трех опухолей - РТМ, РМЖ и РЯ - являются нарушение овуляции и хроническая гиперэстрогения (ановуляция у больных РТМ и РМЖ, гиперстимуляция овуляции у больных РЯ), бесплодие. Большинство указанных сочетаний приходится на гормонозависимые патогенетические типы РМЖ и РТМ, что важно для обоснования факторов и формирования групп риска.

Многие авторы обращали внимание на нередкое сочетание различных локализаций гинекологического рака и новообразований толстой кишки, однако адекватного объяснения этого феномена не было представлено. Среди наблюдавшихся нами 2072 первичных больных раком толстой кишки (РТК) полиорганные первично множественные опухоли выявлены у 164 (7,9%). В подавляющем большинстве этих наблюдений (89,1%) РТК сочетался с аденокарциномами матки, яичников и молочной железы. Все другие сочетания представлены единичными наблюдениями и несомненно имели характер случайного совпадения. Как это ни покажется на первый взгляд странным, сочетание с карциномой желудка отмечено лишь в 1,8%.

Частота ожирения существенно возрастает при сочетании опухолей тела матки и молочной железы с карциномой ободочной кишки (81,8%), тогда как при сочетании с опухолями прямой кишки оно наблюдается в 47,8%, то есть в 1,7 раза реже ( $p < 0,05$ ).

Впервые выявлены особенности, касающиеся рака ободочной кишки: 65,8% его сочетаний приходится на гормонозависимый тип рака тела матки и лишь 34,2% - на автономный ( $p < 0,05$ ). Совсем другие соотношения установлены у больных раком прямой кишки в составе полинеоплазий: соотношение I (гормонозависимого) и II (автономного) типов РТМ выражается цифрами 40% и 60% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, большинство больных раком прямой кишки не имело ановуляции, гиперэстрогении и эндокринно-обменных нарушений. Имеются веские основания для предположения о патогенетическом полиморфизме рака, возникающего в различных отделах толстой кишки. Совокупность полученных данных позволяет полагать, что большинство опухолей ободочной кишки гормонозависимы. Вместе с тем эта гипотеза не может быть аргументирована по отношению к патогенезу рака прямой кишки.

При изучении результатов лечения гормонозависимых полинеоплазий установлена на первый взгляд неожиданная, но практически исключительно важная особенность. Она имеет два основных аспекта.

Во-первых, не только метахронное, но и синхронное выявление различных комбинаций рака тела матки, молочной железы, яичников и толстой кишки, как правило, не препятствует проведению адекватного лечения каж-

дой опухоли. Планирование лечения строится таким образом, чтобы основной акцент был сделан на радикальной программе лечения наиболее агрессивной и более распространенной опухоли.

Во-вторых, если удастся достаточно полно реализовать план адекватного лечения, то прогноз гормонозависимых полинеоплазий оказывается в целом не хуже, чем соответствующих солитарных опухолей тех же стадий. Этот впервые установленный факт, подчеркивающий важность своевременного выявления полинеоплазий и их адекватного лечения, может быть объяснен следующими обстоятельствами. Прежде всего, примечательна реальная возможность выявления некоторых опухолей, входящих в состав полинеоплазий (особенно рака яичников), в среднем в более ранней стадии, чем соответствующих солитарных новообразований. Другое объяснение заключается в патогенетических особенностях гормонозависимых полинеоплазий. Эндокринно-обменные нарушения у больных раком яичников, молочной железы и особенно раком тела матки могут играть двоякую и парадоксальную роль, хронологически меняющуюся от опухолевой трансформации до ее прогрессии. На этапе канцерогенеза симптомокомплекс нарушений репродуктивного и энергетического гомеостаза повышает риск рака тела матки, яичников и молочной железы. Вместе с тем на этапе прогрессии и метастазирования роль этого симптомокомплекса становится диаметрально противоположной, обуславливая большую гормонозависимость и гормоночувствительность как солитарных, так и первично множественных опухолей, и тем самым - их меньшую автономность и агрессивность.

Оценки относительной вероятности развития вторых опухолей (relative risk - RR), представляющие собой отношение кумулятивного наблюдаемого риска (observed risk - OR) в группе исследования к ожидаемой заболеваемости в популяции (expected risk - ER) за тот же период, определялись за 1,5, 10 и 15 лет.

У больных раком тела матки относительный риск рака молочной железы составляет на первом году 13,6, на пятом - 5,3, на десятом - 3,9, а на пятнадцатом - 3,0. У больных раком молочной железы относительный риск рака тела матки составляет на первом году 9,0, на пятом - 2,4, на десятом - 2,2, и на пятнадцатом - 3,6. Следовательно, у больных как РМЖ, так и РТМ риск развития второй опухоли реализуется главным образом на первом году, то есть за счет синхронных полинеоплазий. В дальнейшем, на протяжении всех 15 лет превышение ожидаемой вероятности над наблюдаемой достоверно ( $p < 0,05$ ), что позволяет заключить о более высоком риске гормонозависимых полинеоплазий у больных РМЖ и РТМ по сравнению с риском у здоровой женщины (рис. 1).

Основные факторы риска развития гормонозависимых полинеоплазий - возраст 40-69 лет и ранняя стадия первой опухоли. Последнее обстоятельство находит простое объяснение в благоприятном прогнозе этих больных и длительном периоде их жизни, в течение которого успевает реализоваться риск метахронной опухоли.

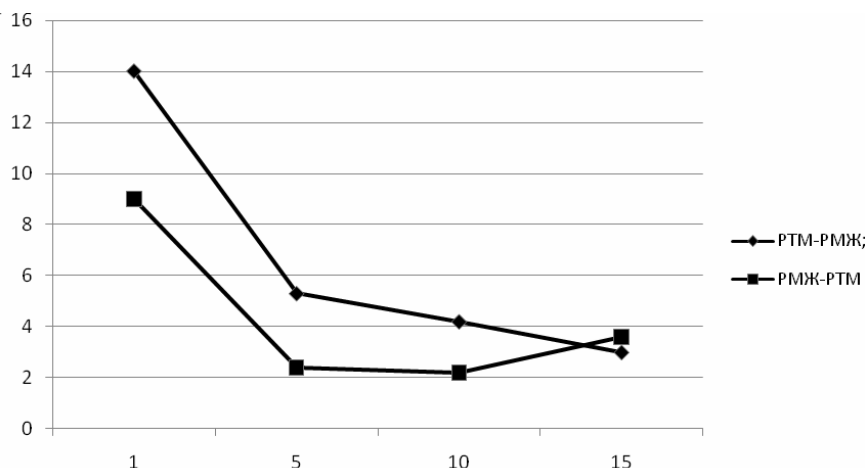


Рис.1. Риск полинеоплазий.

Каждый отдельно взятый фактор, характеризующий эндокринно-обменные нарушения, не повышает риск ни солитарных, ни первично множественных опухолей. Сочетание различных нарушений в репродуктивном и энергетическом гомеостатах создает реальный риск РТМ и РМЖ. Три фактора в этих двух системах увеличивают риск солитарной опухоли, а 4-5 и более - синдрома гормонозависимых полинеоплазий. Вместе с тем при возникновении рака яичников в составе полинеоплазий основные нарушения концентрируются в репродуктивном гомеостате, а при сочетании с карциномой ободочной кишки преобладают метаболические нарушения.

Можно заключить, что система простых и доступных диагностических тестов, интегрированных в систему углубленного обследования больных РМЖ и РТМ, позволяет своевременно выявить гормонозависимые полинеоплазии.

### Синдром радиоиндуцированных полинеоплазий

Рассмотрены метакронные полинеоплазии прямой кишки, влагалища и тела матки, возникшие через 5 и более лет после лучевого лечения рака шейки матки. По отношению к 3812 первичным больным РШМ, лечившимся в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, первично множественные опухоли выявлены у 192 (5,0%) больных. К радиоиндуцированным опухолям отнесены 24 наблюдения рака прямой кишки (12,5% по отношению ко всем полинеоплазиям), 46 - рака влагалища (23,9%), 25 - рака тела матки (13,0%) и 12 - саркомы тела матки (6,7%). Кроме того, в 15 случаях рак прямой кишки был выявлен в

отдаленные сроки после сочетанного лучевого лечения рака тела матки.

Прежде всего обращают на себя внимание длительные интервалы между окончанием лучевого лечения рака шейки матки и клиническими проявлениями метакронной опухоли: от 6 до 32 лет (табл.4).

Средний интервал для злокачественных новообразований тела матки составил 12,8 года, рака яичников - 11,4 года, рака влагалища - 16,7 года, рака прямой кишки - 18,3 года, а между лучевым лечением рака тела матки и раком прямой кишки - 13,8 года.

Гистотип радиоиндуцированной опухоли определялся ее локализацией. Опухоли прямой кишки имели строение аденокарциномы различной степени дифференцировки (вплоть до низкодифференцированного рака), опухоли влагалища представлены плоскоклеточным и низкодифференцированным раком, а опухоли тела матки - двумя вариантами: аденокарциномой или саркомой (смешанной мезодермальной опухолью).

В связи с тем, что радиоиндуцированные опухоли влагалища имеют сходную гистоструктуру с карциномой шейки матки, их традиционно, но ошибочно расценивали как поздние метастазы РШМ.

Установлены следующие характерные особенности радиоиндуцированных полинеоплазий:

- превышение оптимальных суммарных доз во влагалище и прямой кишке при сочетанном лучевом лечении РШМ;

- связанное с этим обстоятельством развитие поздних лучевых осложнений: язвенных ректитов и вагинитов;

Таблица 4

Последовательность и сроки выявления метакронных первично множественных опухолей матки и толстой кишки

Первая опухоль	Вторая опухоль				Всего
	Тело матки	Шейка матки	Ободочная кишка	Прямая кишка	
Тело матки	-	-	31	15	46
Шейка матки	-	-	-	24	24
Ободочная кишка	7	-	-	-	7
Прямая кишка	10	4	-	-	14
Всего	17	4	31	39	91



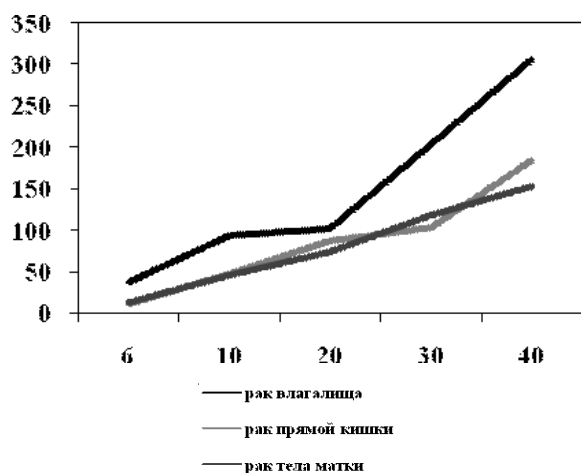


Рис.2. Риск радиоиндуцированных полинеоплазий.

- зависимость радиоиндуцированного рака от осложнений внутриполостного и сочетанного облучения;
- дистанционное облучение, проведенное до или после операции, заметно не повышает опасности радиоиндуцированных опухолей.

Расчеты кумулятивного относительного риска вторых радиоиндуцированных опухолей в различные периоды наблюдения, как и при анализе гормонозависимых полинеоплазий, производились в результате деления наблюдаемого риска на показатель ожидаемой вероятности в популяции.

Для радиоиндуцированного рака влагалища, прямой кишки и матки кумулятивный относительный риск на 6-м году после облучения составил соответственно 37,5; 11,7 и 12,6; на 10-м году - соответственно 93,4; 48,1; 44,8; на 20-м году - 102,5; 188,2 и 72,6; на 30-м году - 203,6; 104,2 и 116,8. В первые 10-15 лет риск радиоиндуцированных опухолей больше у больных молодого возраста (рис.2).

В целом реальная возможность возникновения радиоиндуцированных опухолей служит, при прочих равных условиях, дополнительным аргументом в пользу проведения хирургического или комбинированного лечения перед сочетанным лучевым. Метахронные опухоли, входящие в синдром радиоиндуцированных полинеоплазий, независимо от их локализации (во влагалище, прямой кишке или теле матки) объединяет концентрация неблагоприятных прогностических признаков по сравнению с соответствующими солитарными новообразованиями. Агрессивность радиоиндуцированных опухолей обуслов-

лена снижением степени их дифференцировки, глубокой инвазией, большой величиной и высокими потенциями к распространению за пределы органа. Предшествовавшая лучевая терапия рака матки приводит к выраженному фиброзу и трофическим нарушениям окружающих тканей, что препятствует проведению хирургического и повторного лучевого лечения в радикальном объеме. В связи с этими обстоятельствами, показатели 5-летней выживаемости у больных всеми локализациями радиоиндуцированных опухолей оказываются на 15-20% ниже, чем соответствующих солитарных новообразований.

У больных радиоиндуцированными опухолями прямой кишки и тела матки методом выбора и по существу вторым шансом выжить является хирургическое лечение. У больных метакронным раком влагалища чаще всего приходится прибегать к внутриполостному облучению, а в некоторых случаях – к задней экзентерации таза.

Прогноз прежде всего зависит от своевременности выявления второй опухоли. Поэтому диспансерное наблюдение за больными раком матки после сочетанного лучевого лечения должно регулярно проводиться в течение всей жизни больной.

### Синдром вирусозависимых плоскоклеточных полинеоплазий дистальных отделов женских гениталий

В возникновении плоскоклеточных новообразований шейки матки, вагины и вульвы ведущая роль принадлежит экзогенным факторам, передающимся половым путем (инфицирование вирусом папилломы человека - HPV - возможно в синергизме с вирусом герпеса 2 серотипа). В этиологии и патогенезе аденокарциномы тела матки, яичников и молочной железы основное значение имеют эндогенные факторы. В то же время у больных рецепторнегативным раком эндометрия и серозной аденокарциномой яичников установлена высокая частота выявления в опухоли HPV высокого онкогенного риска [2, 3, 14].

Установлено, что распределение и частота встречаемости факторов риска инфицирования вирусом папилломы среди больных рецепторнегативным раком эндометрия и 60% больных аденокарциномой яичников соответствует таковым при раке шейки матки и раке вульвы [15, 17].

В следующей таблице представлена частота встречаемости HPV разных типов у обследованных больных раком эндометрия (табл.5).

Таблица 5  
Частота выявления различных типов HPV среди обследованных больных

Типы ВПЧ	Рецепторнегативный рак		Рецепторпозитивный рак		P
	n	%	n	%	
ВПЧ высокого онкогенного риска	9	50	3	12	< 0,01
ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска	2	11,1	1	4	
ВПЧ низкого онкогенного риска	1	5,6	1	4	
ВПЧ не обнаружены	6	33,3	20	80	< 0,01
Всего	18	100,0	25	100,0	

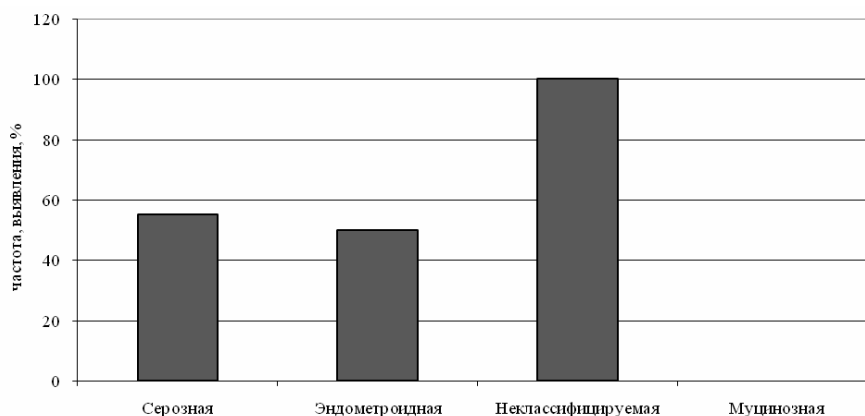


Рис.3. Экспрессия онкогенных типов (6,11,18) вируса папилломы человека в опухоли яичников.

Из таблицы видно, что ДНК ВПЧ обнаружены в опухоли у 12 из 18 больных рецепторнегативным раком, что составляет 66,7 %. Из 25 больных рецепторпозитивным раком у 20 (80%) ДНК HPV в опухоли обнаружены не были.

Вирус папилломы выявлен в 55% случаев опухолей яичников с определенной зависимостью частоты выявления от гистологического типа (рис.3).

Вирус папилломы человека обнаружен почти в 60% случаев серозной цистаденокарциномы, в 45% - эндометриоидной цистаденокарциномы и в 100% при неклассифицируемых опухолях. В пользу вирусной этиологии указанных опухолей говорит и описанное сочетание их с плоскоклеточным раком шейки матки. Однако для окончательных выводов требуются дальнейшие проспективные исследования.

Наиболее очевидным общим признаком, присущим больным плоскоклеточным раком шейки матки, влагалища и вульвы, является отсутствие среди них девственниц. К общим факторам риска относятся: раннее начало половой жизни (до 16 лет), ранние первые роды (до 18 лет), promiscuitet женщины и/или ее сексуального партнера. Судя по особенностям возрастного распределения, хронология реализации фактора HPV инфекции различна для этих трех опухолей. Если пик дисплазии и Ca in situ шейки матки приходится на 28-32 года, то для рака влагалища и вульвы пик заболеваемости перемещается на седьмое десятилетие жизни. В результате в патогенезе рака влагалища и особенно вульвы принимают участие два фактора: отсроченный на несколько десятилетий эффект латентной вирусной инфекции и старение, проявляющееся инволюцией и дистрофией кожных и слизистых покровов.

Среди 192 первично множественных опухолей (имевших место у 3812 больных РШМ), 22 наблюдения рака влагалища и 21 - рака вульвы не были связаны с лучевой терапией рака шейки матки (43,3%). При таком подходе установленную частоту полинеоплазий дистальных отделов женских гениталий следует признать клинически значимой, тем более, что солитарные опухоли влагалища и вульвы занимают не более 1-4% в структуре онкогинекологической заболеваемости. Из общего числа 43

полинеоплазий вульвы и влагалища 28 относятся к преинвазивному раку, что полностью исключает метастатические комбинации. Из остальных 15 наблюдений в 9 выявлены начальные формы рака на фоне дистрофии и дисплазии, что также свидетельствует о самостоятельном характере этих опухолей. Еще одна примечательная особенность 43 наблюдений вирусозависимых полинеоплазий - синхронное (у 21 больной) выявление с карциномой шейки матки или короткий интервал между этими опухолями (в среднем - 1,8 года).

Дополнительную информацию о первично множественных опухолях дистальных отделов женских гениталий дает анализ данных, касающихся 520 первичных больных раком вульвы. Полинеоплазии выявлены у 50 больных (9,6%). Среди них пре- и микроинвазивный рак шейки матки диагностирован в 52%, а пре- и микроинвазивный рак влагалища - в 24%. Остальные опухоли представлены единичными казуистическими наблюдениями. Кроме того, у больных раком вульвы отмечена высокая частота (20%) мультицентрического рака. В целом сопоставление полученных данных позволяет заключить, что плоский эпителий шейки матки, влагалища и вульвы представляет собой (пользуясь терминологией Willis, 1954) единое опухолевое поле, в котором под влиянием экзогенных факторов развиваются мультицентрические или полиорганные новообразования.

Этот синдром, таким образом, характеризуется преимущественно синхронным возникновением дисплазии и начальных форм плоскоклеточного рака, развивающегося в едином опухолевом поле. Своевременное выявление HPV-зависимых полинеоплазий обеспечивает возможности применения у многих пациенток молодого возраста органосохраняющих методов лечения (конизация шейки матки, крио- или лазерная деструкция кондилом влагалища и вульвы, сочетающихся с интраэпителиальной неоплазией). Следовательно, понимание особенностей HPV-зависимых полинеоплазий приводит в движение систему их диагностики и лечения, которое во многих случаях может рассматриваться как реальная вторичная профилактика плоскоклеточного рака дистальных отделов женских гениталий.

**Литература**

1. *Артюх Г.Ф.* О множественных первичных опухолях // Клинич. Медицина. – 1972. – N5. – С.24-29.
2. *Берштейн Л.М., Хаджимба А.В.* Особенности клинического течения рецепторнегативного рака эндометрия // Российский биомедицинский журнал. – 2002. – т.41. – С.247-256.
3. *Берштейн Л.М., Максимов С.Я., Хаджимба А.В.* Планирование комплексного лечения при II патогенетическом варианте рака тела матки // Пособие для врачей, СПб, 2005.
4. *Бохман Я.В.* Рак тела матки. – Кишинев, Штиинца. – 1972. – 220 с.
5. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. – Л. Медицина. – 1989. – 464 с.
6. *Бохман Я.В., Рыбин Е.П.* Патогенетические аспекты первично множественных опухолей толстой кишки, тела матки, молочной железы / Первично множественные злокачественные опухоли. – Л. – 1987. – С.47-56.
7. *Колесникова В.А.* О первично множественных злокачественных опухолях женских гениталий // Вопр. онкол. – 1968. – №1. – С.59-61.
8. *Маслова М.Г., Киселева С.М., Курустуло И.Г.* Первично множественные опухоли // Хирургия. – 1977. – №2. – С.59-62.
9. *Петров Н.Н.* Первичная множественность опухолей / Руководство по общей онкологии. – Л. – 1961. – С.48-51.
10. *Семиглазов В.Ф.* Клинико-патогенетические формы рака молочной железы (новые подходы к планированию лечения) // Хирургия. – 1980. – №12. – С.27-31.
11. *Слинчак С.М.* Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоров'я. – 1968. – 191 с.
12. *Annegers I.F., Malkasian G.D.* Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma // Cancer. – 1981. – Vol.48. – №3. – P.856-859.
13. *Di Saia P.J., Creasman W.T.* Clinical Gynaecology Oncology. – St. Louis: Mosby Company, 1992.
14. *Kaufman R.N., Bornstein P.J., Gordon A.N.* Detection of human papilloma virus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma // Gynaecol. Oncol. – 1987. – Vol.27. – P.340-349.
15. *Manolitsas T.P., Lanbam S.A., Hitchcock A.* Synchronous ovarian and cervical squamous intraepithelial neoplasia: an analysis of HPV status // Gynaecol. Oncol. – 1998. – №70. – P.428-431.
16. *Nemeth C., Naszaly A., Takaesi-Nagy L.* New primary malignant tumours in patients treated for carcinoma of the uterine cervix or corpus // Acta Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol. – 1979. – Vol.18. – №1. – P.25-30.
17. *Sherwood J.B., Carlson J.A., Gold M.A.* Squamos metaplasia of the endometrium associated with HPV 6 and 11 // Gynaecol. Oncol. – 1997. – № 66. – P.141-145.
18. *Vyas J.J., Desai P.R.* Multiple primary cancers // Indian J. Cancer. – 1981. – Vol.18. – №2. – P.18-122.
19. *Warren S., Gates O.* Multiple primary malignant tumours // Amer. A. Cancer. – 1932. – Vol.16. – P.1358-1413.
20. *Weiss N.S., Daling J.R., Chow W.* Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors Hi // Nat. Cancer Inst. – 1981. – Vol.67. – №1. – P.57-60.