

І.Б. Щепотін
О.С. Зотов
О.Т. Енгел

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
Київ, Україна

ПЕРВИННО-МНОЖИННІ ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ОРГАНІВ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: первинно-множинні злоякісні пухлини, репродуктивна система.

Резюме. Наведено сучасні дані вивчення первинно-множинних злоякісних пухлин органів жіночої репродуктивної системи. Проаналізовано можливі причини виникнення полінеоплазій, найбільш часті поєднані локалізації, перспективи профілактики та лікування.

Початок наукового вивчення первинно-множинних злоякісних пухлин (ПМЗП) пов'язують із ім'ям Т. Billroth, який у 1869 р. описав хворого з поєднанням раку шлунка і зовнішнього вуха. Ним же було сформульовано основні критерії первинної множинності пухлин. Тривалий час вважали, що виникнення ПМЗП є випадковістю [11]. У 70–80-ті роки ХХ ст. було опубліковано результати досліджень щодо найчастіших поєднань різних пухлин, їх переважної локалізації, особливостей синхронного і метакронного клінічного виявлення, а протягом останніх десятиліть з'явилися данні, що дозволяють наблизитися до розуміння патогенезу полінеоплазій [3]. ПМЗП вважають 2 і більше пухлини різної гістологічної будови, які з'явилися в різних органах і дають свої метастази [1]; за іншим визначенням ПМЗП або полінеоплазії – це одночасне чи по чергове утворення самостійних і незалежних один від одного вогнищ злоякісного росту [14]. Частота ПМЗП за даними численних досліджень становить в середньому 2,47% і, на думку багатьох авторів, зростає за останні десятиліття.

Важливим питанням у проблемі полінеоплазій є критерії первинної множинності. Природно, що для пухлин кожної локалізації необхідні свої критерії, але обов'язковою вимогою щодо достовірно множинних пухлин є їх дійсна первинність, яка найбільш надійно підтверджується відмінностями у гістологічній структурі. Сучасний етап диференційної діагностики включає застосування методів електронної мікроскопії, імуногістохімії, цитогенетики, молекулярної біології, які дозволяють виявити принципові відмінності в морфофункціональних характеристиках пухлин, що типуються, в порушенні регуляції та активності в них протоонкогенів, генів-супресорів, генів систем репарації ДНК тощо [4, 14]. Найпоширеніші критерії первинної множинності пухлин були сформульовані ще в роботі J. Warren і O. Gates (1932): кожна пухлина повинна мати чітку картину злоякісності; пухлини мають розміщуватися окремо; необхідно виключити вірогідність метастатичного походження однієї пухлини по відношенню до іншої. Необхідно зазначити, що критеріїв первинної множинності пухлин всіх локалізацій не існує і, певно, не може існувати у зв'язку з відмінностями в їх патогенезі.

ПМЗП відповідно до строків їх виявлення прийнято поділяти на синхронні й метакронні. Встановлено факт переважання метакронних пухлин всіх локалізацій над синхронними. Окрім того, виділяють групи синхронно-метакронних та метакронно-синхронних пухлин. Часовий інтервал, що слугує критерієм синхронності й метакронності, становить 6 міс (за деякими даними – 2 роки, за іншими – до 10 років). Цей інтервал умовний, оскільки темпи росту пухлин різні й залежать від їх локалізації, гістологічної структури і реактивності макроорганізму. Зараз можна говорити про одночасне і послідовне виявлення пухлин, але аж ніяк не про час їх виникнення [14].

У перших спробах класифікувати ПМЗП враховували локалізацію пухлин в органах і системах, пов'язаних або незалежних одна від одної (мультицентричні, системні пухлини, пухлини парних органів та несистематизовані пухлини). Запропонована така розгорнута патогенетична класифікація ПМЗП: первинно-множинні гормонозалежні, пов'язані з особливостями дієти, аденокарциноми органів репродуктивної системи (РС) та їх поєднання з колоректальним раком (КРР); плоскоклітинний рак дистальних відділів жіночих геніталій, викликаний вірусами папілом людини (HPV-синдром); пухлини, пов'язані з тютюнопалінням і, меншою мірою, із вживанням алкоголю (пухлини органів дихання, ротової порожнини, стравоходу); пухлини різних локалізацій, індуковані променевою та хіміотерапією; спостереження, що важко систематизуються, при яких спільні патогенетичні фактори не простежуються, а частота не перевищує очікувану.

Етіологія і патогенез ПМЗП — яскрава ілюстрація сучасної поліетіологічної теорії канцерогенезу [7]. Велике значення у розвитку полінеоплазій має схильність організму до утворення пухлин – канкрофілія. За деякими даними, у 5–10% хворих, які вижили після лікування першого раку, злоякісний процес розвивається в іншому органі чи тканині. Синдром канкрофілії включає гормонально-метаболичні зсуви і порушення в системі імунітету, які підвищують вірогідність злоякісної трансформації клітин під впливом екзогенних чинників, створюють сприятливі умови виживаності та прогресії пухлинних клонів [3, 14]. Показано, що у осіб, вилікуваних від злоякісних пухлин в дитячому

віці, ризик розвитку другої пухлини в 10 разів вищий, ніж у хворих, у яких пухлини з'явилися у зрілому віці. З точки зору генетики ризик виникнення злоякісних новоутворень, в тому числі множинних, визначається як інтенсивністю впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, так і ступенем спадкової схильності до розвитку пухлин. Окремо виділені так звані спадкові раки і пухлинні синдроми. Діагноз «первинно-множинні пухлини» дозволяє припустити наявність у пацієнта класичного спадкового раку чи іншої причини надзвичайно високої схильності до онкологічної патології. Наприклад, широко відомі спадкові й набуті захворювання пов'язані з підвищеною ламкістю хромосом і порушенням процесів репарації ДНК, мутаціями, принаймні, в одному алелі гена-супресора, при яких зростає частота розвитку злоякісних новоутворень, в тому числі ПМЗП [14]. Більшість авторів визнають, що полінеоплазії часто розвиваються на фоні запальних і дистрофічних змін у тканинах. Існує також група метакронних пухлин, індукованих хіміопроменевою терапією (ХПТ) [4]. У літературі є відомості про канцерогенну активність протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів, зокрема циклофосфаміду, похідних нітрососечовини, лорамбуцилу і мелфолану. Також не виключена роль іонізуючого випромінювання (променева терапія, комбіноване лікування, обстеження онкологічних хворих) у розвитку ПМЗП. Вірогідність виникнення ПМЗП зростає при системних порушеннях, що поєднуються з пригніченням захисних сил організму, а також з вираженим порушенням гомеостазу. Зокрема, зсув окисно-антиокисного балансу в бік окиснення. Хірургічне лікування і ХПТ ведуть до подальшого посилення перекисного окиснення ліпідів і зниження рівня ендogenous антиоксидантів. Таким чином, можливе не лише індукування переходу ініційованої клітини у трансформований стан, прискорення росту і метастазування первинної пухлини, але й створення умов для виникнення нових вогнищ малігнізації. Крім того, у виникненні ПМЗП мають значення вік і стать [11]. За даними літератури у жінок віком 41–60 років поєднання гормонозалежних карцином відзначають частіше, що пояснюється значною біологічною і гормональною перебудовою жіночого організму.

Одним з актуальних аспектів проблеми ПМЗП є визначення принципових позицій у виборі лікувальної тактики. Якщо декілька десятиліть тому виявлення другої злоякісної пухлини, як правило, ставало протипоказанням до планування радикального лікування, то на сьогодні ситуація докорінно змінилася. Сучасні досягнення експериментальної онкології, розвиток традиційних і впровадження нових методів лікування дозволяють планувати адекватний об'єм протипухлинних заходів, визначати прогноз різних новоутворень, збільшити тривалість і якість життя хворих. Визначення стратегії лікування при ПМЗП має спиратися на вихідні дані: синхронне чи метакронне виявлення пухлин, локалізація, гістогенез і стадія кожної з них, прогноз кожної пухлини,

соматичний стан хворого, реальна оцінка можливостей протипухлинного впливу на кожну з пухлин та їх поєданого застосування. Прогрес хірургічного методу, ПТ і ХТ сприяє не лише розширенню можливостей радикального та паліативного лікування, але й зводить до мінімуму протипоказання, пов'язані з супутньою патологією. Протипухлинне лікування, по суті, не може бути проведене лише особам з вираженою декомпенсацією функцій життєво важливих органів. Основна теза стратегії лікування при ПМЗП полягає у необхідності послідовного чи паралельного лікування всіх пухлин, якщо дозволяє стан хворого. Необхідно пам'ятати, що неможливо досягти високого ступеня впливу, пригнічення росту однієї чи всіх пухлин за будь-яку ціну, не враховуючи прогноз відносно кожної з них. При синхронних ПМЗП ситуація ускладнюється необхідністю лікування, часто комбінованого і комплексного, всіх виявлених вогнищ, які відрізняються за чутливістю до ПТ і ХТ. При метакронно виявлених новоутвореннях необхідна ретельна оцінка результатів лікування першої пухлини, визначення резервів організму хворого з урахуванням функціональних і органічних порушень, спричинених попереднім лікуванням [1, 14].

ПМЗП органів РС. На сьогодні на основі патогенетичної спільності можна виділити три основні синдроми ПМЗП органів репродуктивної системи: гормонозалежні, радіоіндуковані та НРV-залежні полінеоплазії. **Гормонально-залежні** новоутворення (рак молочної залози (РМЗ), тіла матки (РТМ), яєчника (РЯ)), які часто поєднуються з раком товстої кишки (РТК), помітно переважають серед різноманітних поєдань ПМЗП. За даними літератури, в економічно розвинених країнах Європи і Північної Америки так звані хвороби цивілізації (ановуляція, безплідність, цукровий діабет, ожиріння) призвели за останні 15 років до подвоєння захворюваності на РМЗ та РТМ і до помітного росту захворюваності на РЯ і РТК. Крім того, вірогідність клінічного прояву метакронних пухлин збільшилася при покращанні показників 5- і 10-річної виживаності хворих на зазначені новоутворення [3]. Результат аналізу ПМЗП свідчить про їх суттєве переважання у жінок саме за рахунок високої частоти полінеоплазій в органах РС [11]. При цьому відмічається приблизно однакова частота поєднання РТМ, РМЗ і РЯ. Пухлини наведених локалізацій становлять синдром гормонозалежних полінеоплазій («hormonal/diet related»), провідну роль у виникненні якого відіграють ендокринно-обмінні порушення і генетична схильність. Ризик розвитку РТМ, РМЗ, РЯ і РТК суттєво підвищується у хворих, які вже мають пухлину в одному з названих органів. Пацієнтки з РМЗ в 2 рази частіше хворіють на РЯ, у хворих з РЯ ризик розвитку РМЗ і РТМ зростає в 3–4 рази. Для синдрому гормонозалежних полінеоплазій найхарактерніша абсолютна (одночасне виявлення) чи відносна (короткі інтервали між клінічними проявами пухлин) синхронність [3, 4, 6].

Розвиток пухлини визначається специфічними змінами на рівні геному клітини і гормонально-метаболічного фону організму. Основним спільним фактором для всіх вищезазначених новоутворень, окрім факторів метаболічної природи, є латентна або явна хронічна гіперестрогенемія [8]. Велике значення надається гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до надлишкової секреції пролактину, гормону росту, кортизолу і хронічній гіперестрогенізації в умовах, коли їй не протистоїть адекватна секреція прогестерону (П) [14]. Окрім посилення проліферативної активності у тканинах-мішенях, натуральні естрогени (Е) та продукти їх метаболізму здатні викликати пошкодження ДНК, тобто мають генотоксичний вплив [2]. Роль Е доводить той факт, що застосування антиестрогенної гормональної терапії (ГТ) достовірно знижує ризик розвитку метакронних полінеоплазій [12]. Поєднання РМЗ, РТМ і РТК найчастіше спостерігається у хворих із вираженими ендокринними порушеннями — гіперестрогенією, ожирінням, цукровим діабетом. Цей комплекс змін найбільш виражений при І патогенетичному типі РТМ, оваріальному і надниричковому типі РМЗ [3]. У 80% хворих на ПМЗП цих локалізацій відмічається ожиріння [4]. Виявлення рецепторів до естрадіолу (РЕ) в РТК дозволяє припустити вплив гіперестрогенізації як канцерогенного фактору при розвитку і цієї пухлини. Гіперестрогенія може посилюватися при ожирінні, що відповідає концепції ролі надлишку жирової тканини у збільшенні загального пулу Е (особливо у постменопаузальний період) за рахунок конверсії андростендіону в естрон. Виключна роль гіперестрогенемії доведена для розвитку РТМ, при якому спостерігається суттєве підвищення рівня естрадіолу в сироватці крові. Встановлено, що за кілька років до появи пухлини у хворих на РМЗ також визначається підвищення у крові вільного естрадіолу. Крім того, показано, що концентрація естрогену в тканині пухлини молочної залози значно вища, ніж у сироватці крові. У хворих на РЯ також виявляють ознаки гіперестрогенії, що проявляється гіперплазією ендометрію та матковими кровотечами. У розвитку РЯ можлива участь гонадотропних гормонів, зокрема лютеїнізуючого гормону (ЛГ) гіпофіза. Не виключено, що підвищення рівня ЛГ пов'язане з дією Е, які збільшують чутливість клітин гіпофіза до ЛГ релізінг-гормону [5]. Доведено існування позитивної кореляції між гіперпластичними процесами та ПМЗП молочної залози і яєчників з естрогензалежним типом РТМ (РП+, РЕ+). У свою чергу гіперплазія гормонопродуруючих тканин яєчників — основне джерело гіперестрогенемії [3]. Метаболічні зсуви у хворих зі злюксісними пухлинами РС, включаючи ПМЗП, проявляються схильністю до гіперліпідемії та реактивної гіперінсулінемії та порушенням толерантності до глюкози. При виникненні РЯ у складі полінеоплазій основні порушення концентруються в репродуктивному гомеостазі, а при поєднанні з РТК переважають метаболічні порушення [8].

Результати проведеного клініко-генеалогічного аналізу встановили, що частота ураження раком родичів (як жіночої, так і чоловічої статі) найвища в родинах хворих із ПМЗП [12]. У сімейному анамнезі хворих на білатеральний РМЗ частота виникнення раку становила 26%, у хворих на солітарний рак — всього 3–6% [14]. У сім'ях хворих на ПМЗП генетичний компонент загальної схильності до злюксісних новоутворень в 1,7 раза перевищує внесок спадковості у розвиток раку в сім'ях хворих на солітарний РМЗ і у 2,5 раза вищий, ніж генетичний компонент для всієї популяції. Загалом генетичний компонент при ПМЗП становить біля $\frac{2}{3}$ в загальній схильності до раку [1, 13]. Простежена генетична спільність між РМЗ, РТМ, РЯ, раком шлунка (РШ) і РТК у сім'ях хворих на ПМЗП. Поєднання РМЗ, РТМ, РЯ, РШ, РТК, раку шийки матки (РШМ), сарком кісток і м'яких тканин свідчить про належність ПМЗП з ураженням молочної залози до деяких спадкових онкологічних синдромів. До останніх можна віднести не лише органоспецифічну схильність до РМЗ, а також спадковий РМЗ і РЯ з порушенням у генах *BRCA1*, *BRCA2* і *p53*, синдроми Li-Fraumeni, Lynch1 та Toor-Muir. Клінічним проявом спадкових онкологічних синдромів може бути поєднання раку вищезазначених локалізацій не лише в сім'ях, а й у самих пробандів у вигляді розвитку ПМЗП [13].

РМЗ — одна з найчастіших поєднаних локалізацій при ПМЗП [10]. Частота поліорганних неоплазій у хворих із вперше виявленим РМЗ становить приблизно 7,6%. Але протягом років спостереження виявляється загальна тенденція до послідовного зростання частоти проявів метакронних ПМЗП зі збільшенням часу, який пройшов після лікування першої пухлини. Лінія тренда (частота, що прогнозується) показала, що максимальний термін розвитку полінеоплазій у всіх хворих на РМЗ становить 29–30 років після виявлення первинного РМЗ. Таким чином, полінеоплазії, теоретично, можуть уражати практично всіх хворих на РМЗ [12]. Відмічається переважний розвиток цих поєднань злюксісних новоутворень у пацієнтів з ожирінням [6]. Встановлено, що факторами ризику розвитку ПМЗП є захворювання РМЗ у пременопаузальний період, а також розвиток інфільтративного часточкового та змішаного часточно-протокового морфологічних типів РМЗ. Інфільтруючий часточковий рак більш схильний до мультіцентричного росту, його розвиток частіше зумовлений підвищенням рівня Е [12, 14].

РТМ за даними госпітальної статистики має найвищу частоту серед ПМЗП РС. Найчастіше спостерігається поєднання РТМ і РМЗ з невеликим інтервалом між ними. РТМ і РЯ часто виявляються синхронно, хоча темпи росту пухлини яєчника значно вищі. При І типі РТМ полінеоплазії молочної залози і яєчників розвиваються в 3 рази частіше, ніж при ІІ типі.

Для РЯ характерні такі особливості: складність диференційної діагностики між первинною пухлиною і метастазом (пухлина Крукенберга), швид-

кі темпи росту, агресивність клінічного перебігу. Останнє визначає негативний вплив РЯ на прогноз. У випадках, коли РЯ виявляють як першу пухлину, його фатальний перебіг не залишає часу для клінічного виявлення другої пухлини.

Прогноз при синдромі гормонозалежних ПМЗП багато в чому визначається рівнем експресії рецепторів стероїдних гормонів, перш за все РП. Для РМЗ і РТМ цей показник позитивно корелює зі ступенем морфологічного диференціювання пухлин і їх гормоночутливістю. Для РЯ рівень РП пов'язують із тривалістю ремісії захворювання. РП синтезуються у клітині під впливом Е. Таким чином, на етапі канцерогенезу симптомокомплекс порушень репродуктивного і енергетичного гомеостазу підвищує ризик РТМ, РМЗ, РЯ. Разом з тим на етапі прогресії та метастазування роль цього симптомокомплексу змінюється на діаметрально протилежну, зумовлюючи більшу гормоночутливість і гормонозалежність як солітарних, так і ПМЗП, і таким чином їх меншу автономність і агресивність [3].

Віддалені результати лікування хворих із синхронними полінеоплазіями гірші, ніж пацієнток з одиночною пухлиною в молочній залозі. Найбільш незадовільні результати спостерігаються при синхронному виявленні більше двох ПМЗП. Покращити результати лікування дозволяє тактика одночасного протипухлинного впливу на всі співіснуючі осередки пухлинного росту. Виявлена достовірно більш висока виживаність хворих за умови симультанного хірургічного видалення співіснуючих новоутворень в обох молочних залозах при білатеральному РМЗ, порівняно зі спробами послідовного лікування.

Результати терапії першої та другої (метахронної) пухлин суттєво відрізняються один від одного. Після лікування другої метахронної пухлини виживаність хворих була значно гірша, ніж після лікування першої пухлини всіх стадій. У лікуванні наступних пухлин спостерігається загальна тенденція до більш рідкого повторного використання ХТ та ПТ, і більш частого застосування лише хірургічного видалення пухлини з обмеженням об'єму хірургічного втручання, а також більш широкого призначення антиестрогенної ГТ. Доведено, що застосування останньої достовірно знижує ризик розвитку метахронних полінеоплазій, має виражений захисний ефект. Основною причиною погіршення результатів лікування хворих після виявлення наступних метахронних пухлин вважається супутня патологія, очевидно, зумовлена лікуванням попередніх новоутворень [12, 14].

Радіоіндуковані пухлини. Широке застосування ПТ, а також підвищення виживаності онкологічних хворих дозволяють реалізуватися потенційному канцерогенному ефекту опромінення. Перш за все це стосується хворих на РШМ, для яких ПТ є самостійним методом лікування чи складовою комбінованого впливу. Особливий інтерес становлять пухлини піхви, РТМ і РПК, оскільки ці органи знаходяться в зоні максимального променевого навантаження при лікуванні РШМ [9].

РПК виникає в середньому через 13–18 років після вилікування РШМ. Зазначений проміжок часу характерний для розвитку радіоіндукованих пухлин *rectum*. При цьому небезпека виникнення цих неоплазій визначається внутрішньопорожнинною гамма-терапією з перевищенням сумарних доз опромінення, а не дистанційним компонентом лікування. Типова локалізація РПК в зоні найбільших променивих навантажень на передню стінку *rectum* (на відстані близько 8 см від ануса), їх частий розвиток на фоні виразкового ректиту не викликає сумнівів у значенні опромінення в патогенезі цих пухлин. Встановлено переважання несприятливих з прогностичної точки зору пухлин товстої кишки, метахронних відносно РТМ і РШМ, стосовно випадків, коли неоплазії ободової та прямої кишки були першими [3]. Ідентичність гістологічної структури РШМ і раку піхви внаслідок спільності ембріогенезу цих органів і гістогенезу раку створює труднощі в диференційній діагностиці первинних та метастатичних новоутворень. Більшість авторів вважає, що 5-річний термін є умовною межею між рецидивами і ПМЗП. Крім того, в новоутвореннях піхви відмічаються значні некробіотичні зміни на місці після променивих виразок. Встановлена чітка тенденція зниження частоти інших пухлин зі збільшенням процесу першої неоплазії, а також зі зменшенням ступеня її диференціювання, що пов'язане, перш за все, зі зниженням можливостей реалізації ризику опромінення. Агресивність радіоіндукованих пухлин зумовлена зниженням ступеня їх диференціації, глибокою інвазією, більшою величиною і високими потенціями розповсюдження за межі органа [3, 4]. Також не виключається можливість радіоіндукції раку шитоподібної залози і стравоходу ПТ при лікуванні РМЗ [14].

Достовірне підвищення ризику розвитку ПМЗП спостерігалось у пацієнток, в комбінованому або комплексному лікуванні яких використовували ХТ із застосуванням 3 та більше курсів за протоколом СМФ. Виявлені цитогенетичні порушення в хромосомах лімфоцитів периферичної крові цих хворих (асоціації акроцентричних хромосом з груп D і G, поліплоїдія) призводять, за даними літератури, до пошкодження механізмів реплікації ДНК: при цьому ХТ підвищує ризик розвитку лише пізніх метахронних полінеоплазій, знижуючи частоту проявів ПМЗП в період її застосування і протягом перших 2 років спостереження [12].

Вірусозалежні плоскоклітинні неоплазії дистальних відділів жіночих геніталій. Плоский епітелій шийки матки, піхви і вульви становить єдине клітинне поле, в якому під впливом екзогенних факторів (переважно синхронно) розвиваються мультицентричні чи поліорганні новоутворення. До загальних особливостей новоутворень дистальних відділів жіночих геніталій належать [3]: загальний ембріогенез і виникнення цих пухлин із плоского епітелію, похідного ектодерми урогенітального синуса; фоновим процесом цих пухлин є дискератози; передраковим станом є помірні і тяжка дисплазія; чітко виділяється фаза преінва-

зивного раку; схожість морфогенезу; відсутність надійних даних щодо гормонозалежності цих пухлин; значення екзогенних факторів, серед яких особливої уваги надають вірусній інфекції (зокрема, впливу високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ)), а також тютюнопалінню.

Найбільшої уваги заслуговують особливості онтогенезу під впливом ВПЛ, а також іншого ДНК-вмісного вірусу — вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2). Зв'язок ВПЛ (тип 16 і 18) із РШМ було вперше продемонстровано в середині 80-х років ХХ ст. дослідженнями групи Н. zur Hausen в Німеччині (Нобелівська премія 2008 р.). Згідно з класифікацією канцерогенних чинників, прийнятою Міжнародною агенцією з вивчення раку (IARC), високоонкогенні ВПЛ віднесені до I групи, тобто є канцерогенними для людини (встановлено причинний зв'язок між впливом чинника і розвитком злоякісних пухлин у людини). У 1996 р. в Інформаційному бюлетні ВООЗ було офіційно підтверджено, що причиною виникнення РШМ є високоонкогенні типи ВПЛ. ВПГ-2, як вважають, є фактором, що підвищує ризик злоякісної трансформації клітин, інфікованих ВПЛ, виконуючи в епітеліальних клітинах ініціюючу функцію (мутації в специфічних ділянках клітинної ДНК, а також ампліфікація певних генетичних послідовностей). Крім того, інфекція ВПГ-2 пригнічує реакції клітинного імунітету, що сприяє збереженню в слизовій оболонці шийки матки, піхви і вульви інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин та погіршує прогноз при дисплазіях і РШМ. При цьому генетичну інформацію ВПГ-2 частіше знаходять у клітинах дисплазій, а ВПЛ — у клітинах інвазивного раку [15, 16].

Морфологічним маркером ВПЛ-інфекції є койлоцитоз. Наявність останнього у багаточаровому епітелії вульви в 1,6 рази підвищує відносний ризик розвитку раку порівняно з частотою розвитку раку вульви у жінок без ознак ВПЛ-інфекції. Таким чином, розвиток солітарних і ПМЗП вульви визначається не стільки дистрофічними процесами, скільки наявністю ВПЛ-інфекції з розвитком дисплазії та її прогресії в рак [15].

Таким чином, актуальність ПМЗП з точки зору як теоретичної, так і клінічної онкології зростає. По-перше, сучасні досягнення діагностики і лікування дозволили значно збільшити тривалість життя хворих онкологічного профілю, що підвищило потенційні можливості появи і клінічних проявів нових пухлин [4]. Можна припустити, що патогенетичний підхід до лікування первинної пухлини усуває останню як наслідок, а не причину хвороби, у зв'язку з цим хворі доживають до реалізації наступних пухлин. По-друге, слід зазначити, що при цілеспрямованому обстеженні пацієнтів частота ПМЗП значно перевищує частоту їх виявлення на розтині і при рутинному клінічному спостереженні. Крім того, не викликає сумнівів наявність зв'язку між ростом захворюваності на солітарні й первинно-множинні злоякісні пухлини. Вивчення закономірностей роз-

витку полінеоплазій дозволить наблизитися до розуміння біологічної суті канцерогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абдурасулов ДМ, Никишин КЕ. Первично-множественные опухоли. Ташкент: Медицина, 1968. 652 с.
2. Бернштейн ЛМ. Гормональный канцерогенез. СПб: Наука, 2000. 199 с.
3. Бохман ЯВ, Рыбин ЕП. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб, 2001. 240 с.
4. Бохман ЯВ. Первично-множественные злокачественные опухоли. В: Руководство по онкогинекологии. Москва, 2002: 47–59.
5. Дильман ВМ. Эндокринологическая онкология. Ленинград: Медицина, 1983: 149–67.
6. Мерабишвили ВМ, Рыбин ЕП, Максимов СЯ. Популяционный риск заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями органов репродуктивной системы и толстой кишки. В: Первично-множественные злокачественные опухоли. Ленинград, 1987: 57–63.
7. Раков АИ. Опухолевый рост как биологическая проблема. Ленинград: Медгиз, 1964: 6–8.
8. Рыбин ЕП, Бернштейн ЛМ, Цырлина ЕВ. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями, образующими синдром «гормон-ассоциированных раков». Вопр онкол 1996; 3.
9. Рыбин ЕП. Первично-множественный рак прямой кишки и тела матки. Мат Всес симпози: Актуальные проблемы диагностики и лечения рака прямой кишки. Ленинград, 1986: 67.
10. Семиглазов ВФ. Ранняя диагностика опухолей молочной железы. Ташкент: Медицина, 1989. 184 с.
11. Слинчак СМ. Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоров'я, 1968. 191 с.
12. Соркин ВМ. Диагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно-множинних злоякісних поліорганичних неоплазіях у хворих на рак молочної залози. [Автореф дис ... канд мед наук]. Сімферополь: Крим держ мед ун-т, 2004. 36 с.
13. Соркин ВМ. Клинико-генеалогический анализ родословных при множественных злокачественных опухолях с поражением молочной железы. Онкология 2001; 4 (3): 257–9.
14. Чиссов БД. Первично-множественные злокачественные опухоли. Москва, 2000. 90 с.
15. Munoz N, Bosch FX, Jensen OM (ed.) Human papilloma virus and cervical cancer. Lyon: IARS Scientific publ, 1989; 94. 155 p.
16. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancer. Proc Assoc Am Physicans 1999; 111 (6): 581–7.

FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM MULTIPLE-PRIMARY MALIGNANT TUMORS

I.B. Shchepotin, O.S. Zotov, O.T. Engel

Summary. In article modern investigational data of female reproductive system multiple-primary malignant tumors are presented. Possible reasons of their development, the most frequent combinations, prospects of prevention and treatment are analyzed.

Key Words: multiple-primary malignant tumors, reproductive system.

Адреса для листування:

Енгел О.Т.

03115, Київ, вул. Верховинна, 69

Київська міська онкологічна лікарня