

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37>

# Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы

Л.А. Ключкина<sup>1</sup>, Е.А. Соснова<sup>1</sup>, А.А. Ищенко<sup>2</sup>, М.М. Давыдов<sup>1</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup>Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Первичная множественность злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы представляет собой наименее изученную область клинической онкологии. Вместе с тем неуклонный рост числа больных, различные варианты локализаций полинеоплазий с поражением женских репродуктивных органов обуславливают необходимость детального изучения данной проблемы.

**Цель работы** — изучить частоту, проанализировать факторы риска и клинические особенности полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы у женщин, проходивших обследование и лечение в НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, и Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Материалы и методы.** Методом сплошной выборки проведён ретроспективный анализ историй болезни 147 пациенток с верифицированным диагнозом полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы, что составило 3,6% всех впервые верифицированных новообразований органов женской репродуктивной системы в указанных выше лечебных учреждениях.

**Результаты.** Рак молочной железы чаще был первой опухолью и сочетался с раком второй молочной железы у 27 (42,1%) пациенток, с раком тела матки у 4 (6,25%), раком яичников у 4 (6,25%), раком толстой кишки у 4 (6,25%) и раком щитовидной железы у 1 (1,5%) пациентки. Рак тела матки чаще сочетался с раком молочной железы — у 10 (35,7%) пациенток, с раком яичников в 2 (7,1%) случаях, как и с раком щитовидной железы — 2 (7,1%) случая, а также зафиксированы 3 (11,1%) случая сочетания с раком толстой кишки. По гистологической структуре в 20 (71,4%) случаях определяли эндометриоидную аденокарциному, патогенетический вариант I. Рак щитовидной железы обнаружен в 7 (5,6%) случаях, во всех случаях развивался метастатически, сочетался как первая опухоль с раком молочной железы в 1 (14,3%) случае, раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%) случае, как вторая опухоль сочетался также с раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%) случае. Оценка факторов риска позволила обобщить ряд факторов, наиболее часто встречающихся у пациенток с гормонозависимыми формами первично-множественного рака: это ожирение, сахарный диабет, нерегулярный менструальный цикл, пролиферативные заболевания молочных желёз в анамнезе, приём тиреоидных препаратов, гиперпластические процессы матки и гипотиреоз.

**Заключение.** Понимание особенностей развития и течения гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы позволит выработать тактику диспансерного наблюдения женщин, прошедших лечение первичной опухоли и находящихся в группе риска по развитию второй опухоли гормонозависимых органов, с целью профилактики не только рецидива заболевания, но и прогнозирования, а также своевременного выявления второй опухоли.

**Ключевые слова:** первично-множественный рак; рак молочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак щитовидной железы; гормонозависимые полинеоплазии.

## Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 25–37. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37>

# Phenomenon of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system

Lidiya A. Klyukina<sup>1</sup>, Elena A. Sosnova<sup>1</sup>, Anton A. Ishchenko<sup>2</sup>, Mikhail M. Davydov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Primary multiplicity of malignant tumors of the female reproductive system is the least studied area of clinical oncology. In addition, the steady rise in the number of patients and various localizations of polyneoplasia with lesions of the female reproductive organs necessitate a detailed study of this problem.

**AIM:** This study aimed to determine the incidence and risk factors and describe the clinical aspects of polyneoplasia of the female reproductive system for 2010–2021 in women seen at the Medical and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, and the University Clinical Hospital No. 4 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**MATERIALS AND METHODS:** We conducted a retrospective analysis of the case records of 147 patients with a confirmed diagnosis of polyneoplasia of the female reproductive system for 2010–2021, which accounted for 3.6% of all newly diagnosed neoplasms of the female reproductive system in the above medical institutions. Moreover, a continuous sampling method was used.

**RESULTS:** Breast cancer was the most frequent first tumor, combined with cancer of the contralateral breast in 27 (42.1%) patients, cancer of the uterine body in 4 (6.25%) patients, ovarian cancer in 4 (6.25%) patients, colon cancer in 4 (6.25%) patients, and thyroid cancer in 1 (1.5%) patient. Cancer of the uterine body was combined with breast cancer in 10 (35.7%) patients, ovarian cancer in 2 (7.1%) patients, thyroid cancer in 2 (7.1%) patients, and colon cancer in 3 (11.1%) patients. Endometrioid adenocarcinoma, pathogenic variant I was determined in 20 (71.4%) cases according to the histological structure. Thyroid cancer was detected in 7 (5.6%) cases; in all cases, it developed metachronously, and it was combined as the initial tumor with breast cancer in 1 (14.3%) case, uterine body cancer in 2 (28.5%) cases, and ovarian cancer in 1 (14.3%) case. As the second tumor, it was also combined with uterine body cancer in 2 (28.5%) cases and ovarian cancer in 1 (14.3%) case. The risk factors assessment led to the identification of several factors that are common in patients with hormone-dependent forms of primary multiple cancer, including obesity, diabetes mellitus, irregular menstrual cycle, history of proliferative diseases of the mammary glands, intake of thyroid drugs, uterine hyperplastic processes, and hypothyroidism.

**CONCLUSIONS:** Understanding the different aspects of the development and course of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system will help in developing approaches for follow-up monitoring of women who have been treated for a primary tumor and are at risk of developing a subsequent tumor of hormone-dependent organs, to prevent the recurrence of the disease and predict the subsequent tumor and ensure its timely detection.

**Keywords:** primary multiple cancer; mammary cancer; endometrial cancer; ovarian cancer; thyroid cancer; hormone-dependent polyneoplasia.

## To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Phenomenon of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):25–37. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37

Received: 12.11.2022

Accepted: 07.12.2022

Published: 17.03.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Общемировая тенденция такова, что проблема первично-множественных злокачественных новообразований (первично-множественный рак, или ПМР) становится все более актуальной, прежде всего в связи со значительным повышением эффективности лечения первого новообразования и, следовательно, увеличением продолжительности жизни, использованием методов обследования с высокой разрешающей способностью, применением различных методов лечения, как в случае химиотерапии и лучевой терапии, способствующих возникновению вторых опухолей, а также повышением качества учёта вышеуказанной категории опухолей в связи с созданием канцер-регистров [1]. В настоящее время по официальным данным ПМР рассматривается как достаточно распространённая онкологическая патология, в 2021 году в России впервые выявлено 58 217 первично-множественных опухолей, что составляет 10,0% всех впервые выявленных злокачественных новообразований (для сравнения, в 2020 году — 9,5%, в 2019 году — 9,3%, в 2018 году — 5,4%) [2].

Термин «полинеоплазии, или первично-множественные злокачественные опухоли» подразумевает наличие у одного человека нескольких независимых злокачественных новообразований, расположенных изолированно и не являющихся метастазами [3]. Согласно наблюдениям, диагноз «рак» повышает риск развития новой злокачественной опухоли на 20% [3]. Первым наблюдением ПМР считается описание Абу Али Ибн-Синои (Авиценна) клинического случая двустороннего поражения молочных желёз, а первое описание пациентки с ПМР молочной железы и матки принадлежит американскому врачу J. Pearson в 1973 году. Именно Авиценна впервые высказал догадку, что двустороннее поражение раком молочных желёз (РМЖ) может быть результатом независимого друг от друга возникновения опухолей либо результатом метастазирования. За последние столетия изучение проблемы ПМР достигло определённых результатов — от рутинного описания редких случаев развития нескольких опухолей у одного человека до изучения наиболее характерных сочетаний опухолей, выявления причин и патогенетических аспектов различных вариантов полинеоплазий. В России в соответствии с общепринятыми критериями Н.Н. Петрова [4] первично-множественными считают опухоли, имеющие несомненные признаки злокачественности, расположенные изолированно, и в случаях исключения возможности метастазирования одной и той же опухоли, то есть должна быть доказана первичность всех опухолевых заболеваний у конкретного человека. По патогенетическому принципу принято различать:

1) гормонально-обусловленные полинеоплазии (сочетание рака молочной железы и эндометрия вследствие длительной гиперэстрогении);

2) радиоиндуцированные полинеоплазии (рак прямой кишки, развившийся после лучевого лечения рака шейки матки (РШМ);

3) вирусозависимые полинеоплазии (плоскоклеточный рак шейки матки, вульвы и влагалища, связанный с инфицированностью вирусом герпеса);

4) алкоголя/диетозависимые, никотинозависимые, генетически обусловленные и некоторые другие.

Немаловажным является аспект времени возникновения нескольких опухолей у одного человека, так, согласно классификации И.Ф. Зисмана и Г.Д. Кириченко (1978), выделяют метакхронные, синхронные, метакхронно-синхронные и синхронно-метакхронные полинеоплазии. Синхронными считаются новообразования при условии, если диагноз второго злокачественного новообразования установлен менее чем через 6 мес после выявления первой опухоли. Опухоли, диагностированные с интервалом от 6 месяцев, считаются метакхронными. Синхронные и метакхронные опухоли подразделяют на мультицентрические множественные в одном органе, системные опухоли и опухоли парных органов, а также несистемные множественные опухоли различных органов [5].

С одной стороны, отсутствие структурированности данных о первично-множественных опухолях в официальных источниках по нозологическим группам, а с другой, неуклонный рост заболеваемости злокачественными полинеоплазиями среди женщин и необходимость своевременной диагностики новых опухолевых очагов стали основанием для повышенного интереса к данной проблеме в онкологии. В связи с этим цель нашего исследования — изучение частоты встречаемости, анализ факторов риска и клинических особенностей полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки проведён ретроспективный анализ историй болезни 147 пациенток с верифицированным диагнозом полинеоплазий органов женской репродуктивной системы, проходивших лечение в НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, за 2010–2021 годы, что составило 3,6% (147/4016) всех впервые верифицированных новообразований органов женской репродуктивной системы. В исследование включали данные женщин с верифицированными двумя опухолями и более и локализацией одной из них в органах женской репродуктивной системы. При обработке материала последовательность возникновения опухолей устанавливали согласно классификации И.Ф. Зисмана и Г.Д. Кириченко (1978).

Частота ПМР органов женской репродуктивной системы распределилась следующим образом: ПМР молочной железы — 2,2% (64/2942); ПМР эндометрия — 6% (28/473);

ПМР яичников — 5,7% (19/348); ПМР шейки матки — 2,6% (5/193).

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию полученных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изученных нами данных пациенток с ПМР органов женской репродуктивной системы представлены в таблице 1.

Среди 147 случаев ПМР преобладали метакронные опухоли — 101 (68,7%) случай, синхронные опухоли выявлены в 46 (31,3%) случаях. Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составил 62 года.

Как видно из представленных данных, наибольший удельный вес среди полинеоплазий принадлежал двустороннему раку молочной железы и раку молочной железы в сочетании с раком тела матки (РТМ). Рак молочной железы чаще был первой опухолью и сочетался с раком второй молочной железы в 27 (42,1%) случаях, с раком тела матки в 4 (6,25%) случаях, раком яичников в 4 (6,25%) случаях, раком толстой кишки в 4 (6,25%) случаях и с раком щитовидной железы в 1 (1,5%) случае. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 12 лет. Рак тела матки, рак яичников и рак щитовидной железы

также чаще развивались как первые опухоли, в отличие от рака толстой кишки.

Из 19 случаев рак яичников (РЯ) при метакронном развитии в 5 (26,3%) случаях сочетался с раком молочной железы и в 3 (16,2%) случаях с раком тела матки. Метакронное сочетание с раком щитовидной железы отмечено у 2 (10,5%) женщин. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 7 лет.

Рак тела матки чаще сочетался с раком молочной железы — в 10 (35,7%) случаях, с раком яичников — в 2 (7,1%) случаях, как и с раком щитовидной железы — в 2 (7,1%) случаях, ещё 3 (11,1%) случая зафиксированы в сочетании с раком толстой кишки. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 10 лет. Синхронно рак тела матки в 1 (3,6%) случае сочетался с раком яичников и в 2 (7,1%) случаях с раком молочной железы. По гистологической структуре у 20 (71,4%) женщин определили эндометриоидную аденокарциному, I патогенетический вариант высокой и умеренной степени дифференцировки, и только у 8 (28,5%) женщин рак тела матки соответствовал II патогенетическому варианту (табл. 2).

Небольшое количество случаев полинеоплазий зафиксировано с локализацией рака в шейке матки и вульве, 5 (3,4%) и 3 (2%) случая, соответственно. В составе полинеоплазий рак шейки матки чаще был первой опухолью — 4 (80%) случая, синхронно сочетался с раком тела матки — 1 (20%) случай, и метакронно с раком молочной железы, раком толстой кишки и раком вульвы — по 1 (20%) случаю. По гистологической структуре рак шейки матки во всех случаях был представлен плоскоклеточным неороговевающим раком, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Средний интервал

**Таблица 1.** Распределение первично-множественных злокачественных опухолей по органам

**Table 1.** Distribution of primary multiple malignant tumors by organs

Локализация первой опухоли	Общее число больных, <i>n</i> (%)	Локализация второй опухоли, <i>n</i>									
		Молочная железа	Тело матки	Яичники	Шейка матки	Толстая кишка	Щитовидная железа	Кожа	Почки	Мочевой пузырь	Вульва
Молочная железа	64 (100)	27	4	4	—	4	—	—	1	1	—
Тело матки	28 (100)	10	—	2	—	3	2	—	1	1	—
Яичники	19 (100)	5	3	—	—	1	1	—	—	—	—
Шейка матки	5 (100)	1	1	—	—	1	—	—	—	—	1
Вульва	3 (100)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Толстая кишка	16 (100)	3	2	1	—	—	—	—	—	—	1
Щитовидная железа	7 (100)	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—
Кожа	3 (100)	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Лёгкие	2 (100)	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—

**Таблица 2.** Сочетание патогенетических типов рака тела матки с раком молочной железы и яичников в составе полинеоплазий**Table 2.** Combination of pathogenetic types of uterine body cancer with breast and ovarian cancer in the composition of polyneoplasias

Патогенетический тип рака тела матки	Число больных		Рак молочной железы (карцинома)	Рак яичников (карцинома)
	<i>n</i>	%		
I тип	356	75,2	11	4
II тип	117	24,7	3	1
Всего...	473	100	14	5

возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 8 лет.

В отличие от вышеуказанных локализаций, рак вульвы чаще был второй опухолью — 2 (67%) случая, и во всех случаях метакронно сочетался с раком шейки матки — 2 (67%) случая и раком толстой кишки — 1 (33,3%) случай. Гистологическая структура соответствовала плоскоклеточному раку.

Учитывая немаловажное влияние щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин, стоит отметить и особенности рака щитовидной железы (РЩЖ) в составе полинеоплазий. По данным нашего исследования РЩЖ обнаружен в 7 (5,6%) случаях, во всех случаях

развивался метакронно и сочетался как первая опухоль с раком молочной железы в 1 (14,3%) случае, раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и яичников в 1 (14,3%) случае, как вторая опухоль сочетался также с раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%). Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 7 лет. Гистологическая структура соответствовала папиллярной и фолликулярной карциномам.

Учитывая полиэтиологичный характер полинеоплазий, мы посчитали важным изучить факторы риска полинеоплазий женских репродуктивных органов в зависимости от их локализации, результаты представлены в таблице 3. В результате исследования мы выявили, что достаточно

**Таблица 3.** Факторы риска полинеоплазий женских репродуктивных органов**Table 3.** Risk factors for polyneoplasia of female reproductive organs

Локализация полинеоплазий, <i>n</i> (%)	Факторы риска															
	ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>	Беременность	Роды	Бесплодие	Нерегулярный менструальный цикл	Сахарный диабет	Фиброзно-кистозная мастопатия	Миома матки	Гиперпластические процессы эндометрия	Поздняя менопауза	Кисты яичников	Полипы толстой кишки	Патология щитовидной железы, гипотиреоз	Приём КОК от 3 лет	Приём МГТ от 3 лет
РМЖ и РМЖ, <i>n</i> =27 (100%)	11	8	25	19	2	7	1	5	7	4	–	4	1	6	4	3
РМЖ и РТМ, <i>n</i> =14 (100%)	3	9	13	10	1	3	5	4	3	4	–	5	–	3	3	1
РМЖ и РЯ, <i>n</i> =9 (100%)	6	1	9	7	–	3	–	2	2	4	–	3	–	1	2	2
РМЖ и РТК, <i>n</i> =7 (100%)	2	4	7	7	–	1	1	1	3	2	–	1	3	2	1	–
РМЖ и РЩЖ, <i>n</i> =1 (100%)	–	1	1	1	–	1	–	1	1	–	–	–	–	–	1	–
РТМ и РЯ, <i>n</i> =5 (100%)	2	1	4	2	1	2	–	–	2	2	–	2	–	1	1	2
РТМ и РТК, <i>n</i> =5 (100%)	1	2	5	4	–	–	–	1	1	2	–	–	1	1	2	–
РТМ и РЩЖ, <i>n</i> =4 (100%)	1	2	3	3	1	2	1	–	2	3	–	2	–	3	3	2
РЯ и РЩЖ, <i>n</i> =2 (100%)	1	–	2	1	–	2	–	2	1	2	–	1	–	1	1	–
РЯ и РТК, <i>n</i> =2 (100%)	1	1	2	2	–	1	–	–	–	2	–	1	1	–	–	1

*Примечание.* РМЖ — рак молочной железы; РТМ — рак тела матки; РЯ — рак яичников; РТК — рак толстой кишки; РЩЖ — рак щитовидной железы; ИМТ — индекс массы тела; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

*Note.* РМЖ — breast cancer; РТМ — uterine body cancer; РЯ — ovarian cancer; РТК — colon cancer; РЩЖ — thyroid cancer; ИМТ — body mass index; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.



большое количество случаев полинеоплазий с поражением женских репродуктивных органов ассоциируется с метаболическими нарушениями, нерегулярным менструальным циклом, а также с предшествующими пролиферативными процессами в пораженных раком органах. Но при этом следует отметить, что небольшая выборка случаев позволяет лишь предположить возможную взаимосвязь.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе различных вариантов сочетаний полинеоплазий органов женской репродуктивной системы в нашем исследовании 51,7% отнесены к гормонозависимым, представляющим наибольший клинический интерес. Гормонозависимые полинеоплазии рассматривают как полиэтиологичную проблему, прежде всего потому, что в её основе, с одной стороны, лежат метаболические нарушения с гиперэстрогенией, а с другой — состояние хронической ановуляции. Среди исследователей существует мнение, что эстрогены обладают генотоксическим действием, которое способствует усилению пролиферативной активности в тканях молочной железы, матки, яичников и толстой кишки.

По мере нарастания заболеваемости РМЖ увеличивается и частота РМЖ в сочетании со злокачественными новообразованиями других органов. Известно, что РМЖ и РЯ генетически обусловлены и ассоциированы с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Пожизненный риск для женщин с мутациями *BRCA1* оценивают примерно в 72% для РМЖ (95% доверительный интервал (ДИ) 65–79%) и 44% для РЯ (95% ДИ 36–53%). Соответствующие оценки для *BRCA2* составляют 69% (95% ДИ 61–77%) и 17% (95% ДИ 11–25%), соответственно [6]. Однако синхронные или метакронные опухоли РМЖ и РЯ верифицированы также и в отсутствие мутации данных генов, что позволило предположить развитие полинеоплазий в ответ на одновременное воздействие гормонов и канцерогенов [7]. Для объяснения наблюдения множественных сходных раковых заболеваний в женских половых органах предложили теорию «вторичной системы Мюллера» [8]. Согласно этой теории, эпителий шейки матки, маточных труб, яичников и поверхностей брюшины одновременно реагирует на канцерогенный стимул [8]. Факторами риска в данном случае служат гиперэстрогенные состояния, такие как ожирение, перименопауза, хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников и неконтролируемая заместительная терапия эстрогенами [9]. Это говорит о том, что гормональный эстрогенный эффект может быть причиной развития этих одновременных видов рака [9]. Однако в большинстве исследований участвовало небольшое число пациентов, поэтому эти предикторы развития опухоли и рецидива ещё чётко не установлены [9]. По результатам исследования Т.Н. Поповой (2002), ожирение

наблюдается у 66,3% пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы: избыток веса до 10 кг отмечается у 24,2% женщин, до 20 кг — у 25,8% больных, а более 20 кг — у 33% пациенток. Сосудистая патология, которая сопутствует ожирению, наблюдается у 64,8% больных; сахарный диабет 2-го типа — у 17,7% женщин с раком женских репродуктивных органов. По данным С.Я. Максимова у пациенток с РМЖ относительный риск (ОР) рака тела матки составляет на первом году 9,0, на пятом — 2,4, на десятом — 2,2 и на пятнадцатом — 3,6 [10].

Наибольшее патогенетическое сходство в синдроме гормонозависимых первично-множественных опухолей обнаружено для РМЖ и РТМ. Среди 2157 больных раком тела матки полинеоплазии верифицированы у 297 (13,8%) пациенток, а первое ранговое место отмечено для РМЖ (32,3% по отношению к ПМР) [10]. По данным С.Я. Максимова у пациенток с РТМ относительный риск РМЖ составляет на первом году 13,6, на пятом году — 5,3, на десятом — 3,9, а на пятнадцатом — 3,0 [10]. Исследователи предположили, что у больных как РМЖ, так и РТМ риск развития второй опухоли реализуется в большей степени на первом году, то есть за счёт синхронных полинеоплазий. Для данных пациентов выявлены характерные выраженные нарушения репродуктивного и метаболического характера. При этом отмечено преобладание I гормонозависимого типа РТМ (по классификации Я.В. Бохмана), надпочечникового и инволютивного типов РМЖ (по классификации В.Ф. Семиглазова) [10]. Подобные характеристики рака тела матки в составе полинеоплазий отмечены в исследовании С.А. Бехтеровой и соавт. (2018): ПМР эндометрия чаще протекал по I патогенетическому варианту метакронно, являлся первой опухолью, чаще сочетался с гормонозависимыми опухолями других локализаций — РЯ и РМЖ, как при синхронном, так и метакронном развитии [11]. Изученные результаты опубликованных ранее исследований также согласуются и с результатами нашей работы.

Диагностика полинеоплазий с раком яичников представляет собой сложную задачу, так как опухоль достаточно длительное время протекает бессимптомно и её часто (до 70% случаев) выявляют на III и IV стадиях. Поэтому в составе полинеоплазий РЯ чаще выявляется как синхронная либо как вторая опухоль. Синхронный первичный рак эндометрия и яичников считается наиболее распространённой комбинацией [12]. Это подтверждается и в исследованиях отечественных авторов. В своей работе П.З. Куталиа и соавт. [13] сообщили, что при полинеоплазиях РЯ чаще всего сочетался с опухолями молочной железы ( $n=102$ ; 38,63%), тела матки ( $n=79$ ; 30%), толстой кишки ( $n=21$ ; 7,81%) и шейки матки ( $n=19$ ; 7,22%). В другом крупном исследовании среди 1992 больных первичным РЯ полинеоплазии морфологически верифицированы у 191 (9,6%) пациентки. Наиболее часто РЯ в составе полинеоплазий сочетался с аденокарциномами

эндометрия (38,7%), молочной железы (35,1%) и толстой кишки (4,7%) [10]. Анализ частоты и сочетаний полинеоплазий органов женской репродуктивной системы в исследовании С.А. Бехтеровой и соавт. показал, что чаще РЯ синхронно сочетался с раком тела матки — 67,8% (40) случаев, РМЖ — 11,86% (7) случаев, РШМ — 10,16% (6) случаев, редко с раком сигмовидной кишки — 3,38% (2) случаев. Метакхронно РЯ чаще сочетался с РМЖ — 58,06% (18) случаев, РШМ — 12,9% (4) случаев [14].

В возникновении плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) ведущая роль принадлежит ВПЧ. Аденокарцинома шейки матки представляет собой особый гистологический вариант, и, несмотря на то что оба морфологических типа РШМ имеют общие факторы риска, их вклад в патогенез различен. Так, при аденокарциноме шейки матки ожирение и метаболические нарушения вносят значительно больший вклад в патогенез в сравнении с плоскоклеточным раком. К факторам риска развития аденокарциномы шейки матки также относят длительный (более 10–12 лет) приём комбинированных оральных контрацептивов [15].

При изучении полинеоплазий аденокарциномы шейки матки обнаружены случаи метакхронного сочетания с РМЖ. Частота метакхронного рака шейки матки составляет от 0,82 до 1,33% [16].

Установлено, что у пациентов с ВПЧ-инфекцией терапия тамоксифеном приводит к усилению экспрессии ВПЧ высокого онкогенного риска — 16 и 18 типов, онкобелков E6, E7 в раковых клетках шейки матки [17]. R. Watrowski и соавт. наблюдали случай развития папиллярно-серозной аденокарциномы шейки матки на фоне приёма тамоксифена [18]. Развитие эндометриоидной аденокарциномы шейки матки после 6 мес терапии тамоксифеном по поводу инвазивной протоковой карциномы молочной железы также описано в исследовании Nalini Sharma и соавт. (2017) [19]. Определённая роль ВПЧ-инфекции отводится и в развитии РМЖ, о чём сообщается в нескольких исследованиях [20, 21]. Е.М. Hennig и соавт. сообщили о присутствии ДНК ВПЧ 16 типа в ткани молочной железы и шейки матки у пациенток с РМЖ, у которых диагностирована интраэпителиальная неоплазия шейки матки тяжёлой степени тяжести [21]. И хотя пути заражения и передачи ещё не известны, существует вероятность распространения ВПЧ-инфекции на различные органы и ткани с последующим развитием карциномы.

Каждый отдельно взятый фактор, характеризующий метаболические, генетические и репродуктивные нарушения, не повышает риск развития первично-множественных опухолей. Сочетание различных нарушений в гомеостатах создаёт реальный риск для развития полинеоплазий женских репродуктивных органов. Учитывая небольшое количество наблюдений в нашей работе, необходимо подтвердить наши результаты в более крупных когортах с предпочтением проспективного характера наблюдения.

## Рак толстой кишки

Согласно результатам многих исследований рак толстой кишки (РТК) и рак женских репродуктивных органов — сочетание нередкое. Однако исследователи сообщают, что при сочетании РТК и рака женских репродуктивных органов нельзя говорить только о гормональном механизме возникновения опухолей. Так, по данным исследования Ю.Г. Паяниди и соавт., при метакхронных полинеоплазиях тела матки и толстой кишки в 84,0% случаев выявляли рак толстой кишки, развившийся после проведённой лучевой терапии РТМ с интервалом 8 лет и более. Молекулярно-генетические исследования показали, что врождённые дефекты системы репарации неспаренных оснований ДНК (*MSH2*, *MLH1* и *MSH6*) обнаружены в 37% наблюдений у женщин с ПМР органов репродуктивной системы и толстой кишки [22].

С.Я. Максимов высказал предположение о патогенетическом полиморфизме рака, возникающего в различных отделах толстой кишки. По результатам автора, среди наблюдавшихся 2072 первичных пациенток с РТК полиорганные первично-множественные опухоли выявлены у 164 (7,9%) женщин [10]. В 89,1% РТК сочетался с аденокарциномами матки, яичников и молочной железы. Метаболические нарушения чаще встречались при сочетании рака тела матки и молочной железы с карциномой ободочной кишки (81,8%). Установлено, 65,8% его сочетаний приходится на гормонозависимый тип рака тела матки и лишь 34,2% — на автономный ( $p < 0,05$ ). У больных раком прямой кишки в составе полинеоплазий соотношение I (гормонозависимого) и II (автономного) типов РТМ составило 40 и 60% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

На основании таких результатов исследователи предположили, что термин «гормонозависимый» можно отнести к опухолям только ободочной кишки.

## Рак щитовидной железы

Дебют дисфункции щитовидной железы, как правило, приходится на фертильный период у женщин, приводя к нарушению менструальной функции, фолликулогенеза и овуляции, и служит одной из основных причин невынашивания беременности и бесплодия [23]. Данные нарушения происходят по нескольким причинам. Во-первых, сниженный уровень гормонов трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ) приводит к снижению продукции глобулина, связывающего половые стероиды, в результате повышается уровень свободных фракций андрогенов и концентрация 5 $\alpha$ -дигидротестостерона, понижается секреция эстрадиола, увеличивается выработка лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушается соотношение ЛГ и фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), и таким образом развивается ановуляция [24]. Во-вторых, гипотиреоз достаточно частая причина вторичной гиперпролактинемии, так как пониженный уровень тиреоидных гормонов приводит к избыточной выработке тиролиберина (по механизму

обратной связи), что вызывает увеличение секреции как тиреотропного гормона (ТТГ), так и пролактина [25].

Приводя к дисгормональным заболеваниям молочных желёз, дисфункция щитовидной железы оказывает не менее существенное влияние и на пролиферативные, гиперпластические процессы эндометрия, например, при развитии рака эндометрия I патогенетического варианта [26]. В отношении рака яичников и гормонов щитовидной железы выявлено, что  $T_3$  способствует экспрессии генов, связанных с воспалением, включая циклооксигеназу-2 и матриксную металлопротеиназу-9, оба гена могут играть ключевую роль в инвазии опухоли или ангиогенезе [27]. По результатам доклинического исследования, как  $T_3$ , так и  $T_4$  ингибировали транскрипцию генов, участвующих в подавлении опухоли, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), клеточный цикл и белки p21 и p16, тем самым влияя на пролиферацию и выживаемость клеток рака яичников [28]. Избыточное действие гормонов щитовидной железы на яичники может привести к усилению пролиферации и инвазивности опухолей яичников и, следовательно, повлиять на выживаемость больных раком яичников. Тиреоидные гормоны служат регуляторами синтеза нуклеиновых кислот в лимфоидных клетках. Гипотиреоз может влиять на канцерогенез посредством метаболических расстройств, приводя к гиперхолестеринемии, торможению липолиза, что вызывает расстройства функции макрофагов и клеточного звена иммунитета — возникает метаболическая иммунодепрессия. Таким образом, нам представляется практически важным оценить частоту встречаемости и риска развития РЩЖ в сочетании с полинеоплазиями, которые, с одной стороны, характеризуются тенденцией к росту частоты и длительным латентным периодом, а с другой — общими этапами патогенеза и факторами риска.

По данным литературы, частота первично-множественных опухолей с поражением щитовидной железы находится в пределах от 5,4 до 20%, при этом многие исследователи отмечают, что в структуре первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в сочетании с РЩЖ заметно преобладают опухоли женской репродуктивной системы [29]. По результатам большинства исследований наиболее часто внетиреоидные опухоли у пациенток с полинеоплазией локализуются в молочных железах [29]. В настоящее время активно изучают такие этиологические факторы, как дисбаланс гормонов щитовидной железы, особенности потребления йода тканями молочных желёз и щитовидной железы, метаболизм фолиевой кислоты, дисбаланс женских половых гормонов, а также неплохо изученную проблему избыточной массы тела и ожирения.

Трансмембранный белок натрий-йод симпортёр (NIS) участвует в поглощении йодида в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в клетках лактирующей молочной железы [30]. Окисление йода в альвеолярных

клетках молочной железы происходит с участием фермента лактопероксидазы, который по структуре схож с пероксидазой в щитовидной железе. Белок NIS преимущественно экспрессируется во внутриклеточном пространстве, тогда как в лактирующих молочных железах NIS расположен на базолатеральной мембране [31]. В связи с этим исследователи выдвинули гипотезу, что неправильная локализация белка NIS может привести к несоответствию между уровнем экспрессии NIS и наблюдаемым поглощением радиоактивного йода. Более 40 лет назад обнаружено, что ткани РМЖ поглощают радиоактивный йод, однако в клетках нелактирующей молочной железы поглощения не происходит [32]. Результаты ретроспективного одноцентрового исследования в Португалии свидетельствуют о том, что риск развития второго первичного рака повышается после терапии радиоактивным йодом, особенно при активности выше 200 мКи [33].

По результатам эндокринологических исследований, дефицит йода может стимулировать секрецию гонадотропинов, что приводит к гиперэстрогенному состоянию, с относительно высокой выработкой эстронов и эстрадиола и относительно низким отношением эстриола к эстрону и эстрадиолу. Это изменение эндокринного состояния может увеличить риск РМЖ [34]. Вместе с тем избыточное потребление йодида также играет неблагоприятную роль в развитии РМЖ, стимулируя транскрипционную активность рецептора эстрогена альфа (ER- $\alpha$ ) [35].

По результатам исследований многих авторов, наиболее высокий риск РМЖ наблюдается при гипертиреозе, в особенности у пациенток с токсическим узловым зобом [36]. При этом риск РМЖ увеличивается с повышением уровня тироксина в крови (маркер тяжести гипертиреоза) [37]. Кроме того, обнаружено, что тироксин — фактор пролиферации клеток РМЖ *in vitro* и что тироксин может стимулировать альфа-зависимую от ядерного рецептора эстрогена пролиферацию клеток РМЖ, несущих этот рецептор [38]. Однако по данным одного из исследований риск РМЖ варьировал в зависимости от статуса лечения гипертиреоза, при этом риск РМЖ у женщин, получавших лечение от гипертиреоза, был на 38% выше по сравнению с таковым у женщин без дисфункции щитовидной железы [39]. Среди женщин в постменопаузе связь между  $T_4$  и риском развития РМЖ также была сильнее у женщин с ожирением, у которых концентрация эстрогена в крови была выше, чем у женщин с нормальным весом [40].

Результаты изучения влияния гипотиреоза на канцерогенез на сегодняшний день нельзя назвать однозначными, так как, с одной стороны, это состояние может способствовать канцерогенезу, а с другой стороны — растущие опухоли вызывают угнетение функции щитовидной железы, что способствует опухолевой трансформации органа по механизму отрицательной обратной связи. Оценка взаимовлияния гипотиреоза и РМЖ демонстрирует противоположные результаты, так, по данным



большинства исследований повышения риска развития РМЖ при сниженной функции щитовидной железы не наблюдалось [41]. В большой когорте женщин в постменопаузе снижение риска развития РМЖ, связанное с гипотиреозом, исчезло у женщин, которые использовали менопаузальную гормонотерапию (МГТ) в течение любого периода времени. Sh. Yuan и соавт. в своём исследовании [42] выявили, что повышенный уровень ТТГ и гипотиреоз были связаны со снижением вероятности РМЖ (в основном ER-положительных опухолей) и РЦЖ, тогда как гипертиреоз и повышенный уровень свободного тироксина были связаны с более высоким риском РМЖ (в основном ER-положительных опухолей).

Определённые результаты получены при изучении метаболизма фолатов при канцерогенезе. Как показано в исследовании T. Zera-Lopes и соавт., изменение гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), который участвует в метаболизме фолатов (*C677T*), в значительной степени связано с увеличением заболеваемости РЦЖ и РМЖ [43].

Взаимосвязь ожирения и повышенного риска развития рака известна достаточно много лет, увеличение веса и ожирение являются причиной примерно 20% всех злокачественных новообразований, РМЖ и РЦЖ не являются исключениями [44]. И если про корреляцию ожирения и РМЖ известно достаточно много, то корреляция с РЦЖ — проблема менее изученная. H.Y. Shin и соавт. провели крупномасштабное исследование «случай–контроль» и предположили, что люди среднего возраста, склонные к набору лишнего веса, имеют более высокий риск развития папиллярного РЦЖ [45]. Исследование, проведённое во Франции, также подтвердило эту гипотезу. В исследовании F. Clavel-Chapelon и соавт. выявлена значительная прямая связь между риском развития РЦЖ и ИМТ, особенно у женщин, которые набирали вес начиная с менархе до зрелого возраста [46].

Рак эндометрия и рак яичников в структуре полинеоплазий с поражением щитовидной железы по результатам отечественных исследователей занимают соответственно второе и третье место [47, 48]. Согласно данным А.Ф. Романчишен и соавт., РЦЖ сочетался с РМЖ в 28,8% (30/104) случаев, раком эндометрия в 18,3% (19/104) случаев, раком яичников в 13,5% (14/104) случаев [47]. Обнаружено, что сопутствующие эндокринно-обменные расстройства (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), являющиеся несомненными факторами риска карцином, встречались более чем у половины больных с полинеоплазией гормонозависимых органов [47]. Метаболический статус женщин с полинеоплазиями указанных локализаций характеризовался гиперлипидемией. Авторы заключили, что заболеваемость карциномами эндометрия и яичников у больных с РЦЖ превышает таковую в популяции, чему способствует снижение уровня гормонов щитовидной железы [47]. Аналогичные результаты получены в исследовании З.А. Афанасьевой и соавт. — у 17 из 73 (23,2%) больных

установлено сочетание РЦЖ с карциномами молочных желёз, у 5 (6,8%) — с карциномой эндометрия [29].

Несколько авторов при изучении полинеоплазий с поражением щитовидной железы обнаружили не менее интересный факт: у больных с полинеоплазиями ободочной и прямой кишки риск развития РЦЖ был достоверно более высоким [48, 49].

Следовательно, нормальная активность щитовидной железы может выступать фактором противоопухолевой защиты. Именно поэтому терапия тиреоидными гормонами всё чаще используется в комплексном лечении, а также с целью профилактики канцерогенеза органов женской репродуктивной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая повышение частоты выявления ПМР, в частности органов женской репродуктивной системы, на фоне недостаточной изученности проблемы проведение дальнейших исследований в данной области становится крайне актуальной задачей. Основные цели в настоящее время заключаются в прогнозировании, своевременной диагностике и лечении, а также профилактике развития вторых опухолей. Что прежде всего может быть достигнуто детальным изучением факторов риска возможного возникновения опухолей других локализаций, что позволит сформировать группы риска развития полинеоплазий, установить наиболее типичные локализации и сроки возникновения вторых опухолей? Своевременное выявление второй опухоли на более ранней стадии определяет дальнейший прогноз. Именно поэтому более пристальное диспансерное наблюдение за женщинами из групп высокого риска по развитию полинеоплазий, интеграция доступных диагностических тестов и коррекция факторов риска — необходимые регулярные мероприятия в течение всей жизни женщины. Проводимое в таком ключе диспансерное наблюдение должно быть направлено не только на исключение рецидива заболевания, но и на раннюю диагностику второй опухоли, наиболее часто локализующейся в органах той же системы, что и первая.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Этическое утверждение.** Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21).

**Ethics approval.** The study was carried out within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 03-21 dated 02/11/2021).

**Информированное согласие на публикацию.** Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

**Consent for publication.** All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Москва, 2014.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, 2022.
3. Ibrahim M., Saleh M., Ali A., et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms: An Unusual Case of Metachronous Breast Ductal and Squamous Cell Carcinomas // Cureus. 2020. Vol. 12, N. 2. P. e6954. doi: 10.7759/cureus.6954
4. Злокачественные опухоли. Руководство в 3 томах / под ред. Н.Н. Петрова. Т. 1. Ленинград : Медгиз, 1947. 480 с.
5. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. Кишинев : Штиинца, 1978.
6. Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z., et al. Synchronous and Metachronous Breast and Ovarian Cancer: Experience From Two Large Cancer Center // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 608783. doi: 10.3389/fonc.2020.608783
7. Aydiner A., Karadeniz A., Uygun K., et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms // Am J Clinical Oncology. 2000. Vol. 23, N. 4. P. 364–370. doi: 10.1097/00000421-200008000-00011
8. Woodruff J.D., Solomon D., Sullivan H. Multifocal disease in the upper genital canal // Obstet Gynecol. 1985. Vol. 65. P. 695–698.
9. Song T., Seong S.J., Bae D.S., et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers // Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24, N. 3. P. 520–527. doi: 10.1097/IGC.0000000000000073
10. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 2. С. 117–123.
11. Бехтерева С.А., Важенин А.В., Доможирова А.С., Яйцев С.В. Частота и патогенетические варианты первично-множественного рака эндометрия в Челябинской области // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т. 7, № 3. С. 38–41. doi: 10.17116/onkolog20187338
12. Tong S.Y., Lee Y.S., Park J.S., et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008. Т. 136. С. 78–82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.09.010
13. Куталия П.З., Сельчук В.Ю., Паяниди Ю.Г., и др. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 80–85. doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85
14. Бехтерева С.А., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Пшиченко С.В. Первично-множественный рак яичников. Тезисы III Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». Май 31–июнь 2, 2018; Москва // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, спецвыпуск 1. С. 20. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1
15. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. Textbook of gynecological oncology. Gunes Publishing, 2009.
16. Takatori E., Shoji T., Miura Y., et al. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: a case report // J Obstet Gynaecol Res. 2014. Vol. 40, N. 2. P. 627–631. doi: 10.1111/jog.12199
17. Kim C.J., Um S.J., Kim T.Y., et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells // Int J Gynecol Cancer. 2000. Vol. 10, N. 2. P. 157–164. doi: 10.1046/j.1525-1438.2000.00016.x
18. Watrowski R., Striepecke E., Jäger C., Bauknecht T., Horst C. Papillary-serous adenocarcinoma of the uterine cervix during tamoxifen therapy after bilateral breast cancer // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. P. 5075–5078.
19. Sharma N., Thiek J.L., Rituparna D., et al. Metachronous Cancer of Breast and Adenocarcinoma of Cervix: A Rare Case Report // J Menopausal Med. 2017. Vol. 23, N. 2. P. 131–134. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.131
20. Heng B., Glenn W.K., Ye Y., et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer // Br J Cancer. 2009. Vol. 101, N. 8. P. 1345–1350. doi: 10.1038/sj.bjc.6605282
21. Hennig E.M., Suo Z., Thoresen S., et al. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III) // Breast Cancer Res Treat. 1999. Vol. 53, N. 2. P. 121–135. doi: 10.1023/a:1006162609420
22. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. Т. 27, № 2. С. 109–112.

23. De Carolis C., Greco E., Guarino M. Antityroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions // *Am J Reprod Immunol*. 2004. Vol. 52, N. 4. P. 263–266. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00215.x
24. Гусейнова Н.Ф., Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М. Алгоритм ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы // *Акушерство и гинекология*. 2009. № 3. С. 71–72.
25. Майоров М.В. Щитовидная железа и женское репродуктивное здоровье // *Провизор*. 2007. № 22. С. 21–24.
26. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград : Медицина, 1989.
27. Hu X., Li D., Zhang W., et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion // *Arch Gynecol Obstet*. 2012. Vol. 286, N. 6. P. 1537–1543. doi: 10.1007/s00404-012-2456-6
28. Shinderman-Maman E., Cohen K., Weingarten C., et al. The thyroid hormone — avb3 integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation // *Oncogene*. 2016. Vol. 35, N. 15. P. 1977–1987. doi: 10.1038/onc.2015.262
29. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф., Петров С.В. Клинико-морфологические особенности полинеоплазий с поражением щитовидной железы // *Медицинский альманах*. 2010. № 3 (12). С. 66–70. doi: 10.19181/snsp.2019.7.2.6410
30. Cho J.Y., Léveillé R., Kao R., et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter expression in mammary glands // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. Vol. 85, N. 8. P. 2936–2943. doi: 10.1210/jcem.85.8.6727
31. Wapnir I.L., van de Rijn M., Nowels K., et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 88, N. 4. P. 1880–1888. doi: 10.1210/jc.2002-021544
32. Eskin B.A., Parker J.A., Bassett J.G., George D.L. Human breast uptake of radioactive iodine // *Obstet Gynecol*. 1974. Vol. 44, N. 3. P. 398–402
33. Silva-Vieira M., Vaz S.C., Esteves S., et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, N. 8. P. 1068–1076. doi: 10.1089/thy.2016.0655
34. Rappaport J. Changes in Dietary Iodine Explains Increasing Incidence of Breast Cancer with Distant Involvement in Young Women // *J Cancer*. 2017. Vol. 8, N. 2. P. 174–177. doi: 10.7150/jca.17835
35. Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 2008. Vol. 101, N. 12. P. 1689–1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056
36. Yang H., Holowko N., Grassmann F., et al. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors // *BMC Med*. 2020. Vol. 18, N. 1. P. 225. doi: 10.1186/s12916-020-01690-y
37. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study // *Int J Cancer*. 2019. Vol. 145, N. 12. P. 3257–3266. doi: 10.1002/ijc.32283
38. Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S., et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145, N. 7. P. 3265–3272. doi: 10.1210/en.2004-0308
39. Tran T.-V., Maringe C., Benitez Majano S., et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort // *Cancer Med*. 2021. Vol. 10. P. 4604–4614. doi: 10.1002/cam4.3978
40. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N. 6. P. 2537–2542. doi: 10.1210/en.2009-0070
41. Weng C.H., Okawa E.R., Roberts M.B., et al. Breast cancer risk in postmenopausal women with medical history of thyroid disorder in the women's health initiative // *Thyroid*. 2020. Vol. 30, N. 4. P. 519–530. doi: 10.1089/thy.2019.0426
42. Yuan Sh., Kar S., Vithayathil M., et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study // *Int J Cancer*. 2020. Vol. 147, N. 7. P. 1895–1903. doi: 10.1002/ijc.32988
43. Zara-Lopes T., Gimenez-Martins A.P.A., Nascimento-Filho C.H.V., et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development // *Genet Mol Res*. 2016. Vol. 15, N. 2. doi: 10.4238/gmr.15028222
44. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer // *Oncologist*. 2010. Vol. 15, N. 6. P. 556–565. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285
45. Shin H.Y., Jee Yo.H., Cho E.R. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean cancer prevention study-II // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016. Vol. 143, N. 1. P. 143–149. doi: 10.1007/s00432-016-2261-x
46. Clavel-Chapelon F., Guillas G., Tondeur L., Kernaléguen C., Boutron-Ruault M.C. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort // *Int J Cancer*. 2010. Vol. 126. P. 2984–90. doi: 10.1002/ijc.25066
47. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. Первично-множественные опухоли у больных с новообразованиями щитовидной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015. Т. 174, № 2. С. 70–76. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-70-76
48. Ahmed F., Goodman M.T., Kosary C., et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975–2001 // *Cancer*. 2006. Vol. 107, N. 5 Suppl. P. 1162–1171. doi: 10.1002/cncr.22013
49. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф. Риски развития первично-множественных злокачественных опухолей с поражением щитовидной железы // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 4. С. 616–623. doi: 10.17816/KMJ1555

## REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M., editors. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g.* Moscow; 2014. (In Russ).
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., editors. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu.* Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute —

- branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022. (In Russ).
3. Ibrahim M, Saleh M, Ali A., et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms: An Unusual Case of Metachronous Breast Ductal and Squamous Cell Carcinomas. *Cureus*. 2020;12(2):e6954. doi: 10.7759/cureus.6954
  4. Petrov NN, ed. *Zlokachestvennyye opukholi. Rukovodstvo v 3 to-makh*. Vol. 1. Leningrad: Medgiz; 1947. 480 p. (In Russ).
  5. Zisman IF, Kirichenko GD. *Klinicheskie aspekty pervichnoi mnozhestvennosti zlokachestvennykh novoobrazovaniy*. Chisinau: Stiinza; 1978. (In Russ).
  6. Tasca G, Dieci MV, Baretta Z, et al. Synchronous and Metachronous Breast and Ovarian Cancer: Experience From Two Large Cancer Center. *Front Oncol*. 2020;10:608783. doi: 10.3389/fonc.2020.608783
  7. Aydinler A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clinical Oncology*. 2000;23(4):364–370. doi: 10.1097/00000421-200008000-00011
  8. Woodruff JD, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal. *Obstet Gynecol*. 1985;65:695–698.
  9. Song T, Seong SJ, Bae DS, et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):520–527. doi: 10.1097/IGC.0000000000000073
  10. Maksimov SYa. Pervichno-mnozhestvennyye opukholi organov reproduktivnoi sistemy. *Practical oncology*. 2009;10(2):117–123. (In Russ).
  11. Behtereva SA, Vazhenin AV, Domozhirova AS, Iaitsev SV. The incidence and pathogenetic types of multiple primary endometrial cancer in the Chelyabinsk region. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(3):3841. (In Russ). doi: 10.17116/onkolog20187338
  12. Tong SY, Lee YS, Park JS, et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:78–82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.09.010
  13. Kutalia PZ, Selchuk VYu, Payanidi YuG, et al. Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis. *Tumors of female reproductive system*. 2011;(1):80–85. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85
  14. Bekhtereva SA, Domozhirova AS, Aksenova IA, Pshichenko SV. Primary-multiple ovarian cancer. Theses of the III National Congress "Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment". May 31–June 2, 2018; Moscow. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5 Special Issue 1:20. (In Russ). doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1
  15. Ayhan A, Gultekin M, Dursun P. *Textbook of gynecological oncology*. Gunes Publishing; 2009.
  16. Takatori E, Shoji T, Miura Y, et al. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):627–631. doi: 10.1111/jog.12199
  17. Kim CJ, Um SJ, Kim TY, et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:157–164. doi: 10.1046/j.1525-1438.2000.00016.x
  18. Watrowski R, Striepecke E, Jäger C, Bauknecht T, Horst C. Papillary-serous adenocarcinoma of the uterine cervix during tamoxifen therapy after bilateral breast cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:5075–5078.
  19. Sharma N, Thiek JL, Rituparna D, et al. Metachronous Cancer of Breast and Adenocarcinoma of Cervix: A Rare Case Report. *J Menopausal Med*. 2017;23(2):131–134. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.131
  20. Heng B, Glenn WK, Ye Y, et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1345–1350. doi: 10.1038/sj.bjc.6605282
  21. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, et al. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121–135. doi: 10.1023/a:1006162609420
  22. Payanidi YuG, Jordania KI, Pauker V, Selchuk VYu, Kazubskaya TP. Primary multiple malignant neoplasms bodies reproductive system and colon in women. *Journal of NN Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):109–112. (In Russ).
  23. De Carolis C, Greco E, Guarino M. Antithyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*. 2004;52(4):263–266. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00215.x
  24. Guseinova NF, Kurbanova DF, Mammedgasanov RM. Algorithm of management of patients with polycystic ovary syndrome in combination with various thyroid diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;(3):71–72. (In Russ).
  25. Mayorov MV. Thyroid gland and female reproductive health. *Provizor*. 2007;(22):21–24. (In Russ).
  26. Bokhman YaV. *Guide to oncogynecology*. Leningrad: Meditsina; 1989. (In Russ).
  27. Hu X, Li D, Zhang W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1537–1543. doi: 10.1007/s00404-012-2456-6
  28. Shinderman-Maman E, Cohen K, Weingarten C, et al. The thyroid hormone — avb3 integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene*. 2016;35(15):1977–1987. doi: 10.1038/ncr.2015.262
  29. Afanas'yeva ZA, Bakunin SF, Petrov SV. Clinical and morphological features of polyneoplasias with thyroid lesions. *Medical Almanac*. 2010;(3):66–70. (In Russ). doi: 10.19181/snsp.2019.7.2.6410
  30. Cho JY, Léveillé R, Kao R, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2936–2943. doi: 10.1210/jcem.85.8.6727
  31. Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1880–1888. doi: 10.1210/jc.2002-021544
  32. Eskin BA, Parker JA, Bassett JG, George DL. Human breast uptake of radioactive iodine. *Obstet Gynecol*. 1974;44(3):398–402.
  33. Silva-Vieira M, Vaz SC, Esteves S, et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? *Thyroid*. 2017;27(8):1068–1076. doi: 10.1089/thy.2016.0655
  34. Rappaport J. Changes in Dietary Iodine Explains Increasing Incidence of Breast Cancer with Distant Involvement in Young Women. *J Cancer*. 2017;8(2):174–177. doi: 10.7150/jca.17835
  35. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with



previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689–1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056

36. Yang H, Holowko N, Grassmann F, et al. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors. *BMC Med.* 2020;18(1):225.

doi: 10.1186/s12916-020-01690-y

37. Kim EY, Chang Y, Lee KH, et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer.* 2019;145(12):3257–3266. doi: 10.1002/ijc.32283

38. Tang HY, Lin HY, Zhang S, et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology.* 2004;145(7):3265–3272. doi: 10.1210/en.2004-0308

39. Tran T-V, Maringe C, Benitez Majano S, et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med.* 2021;10:4604–4614. doi: 10.1002/cam4.3978

40. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology.* 2009;150(6):2537–2542. doi: 10.1210/en.2009-0070

41. Weng CH, Okawa ER, Roberts MB, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women with medical history of thyroid disorder in the women's health initiative. *Thyroid.* 2020;30(4):519–530. doi: 10.1089/thy.2019.0426

42. Yuan Sh, Kar S, Vithayathil M, et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *Int J Cancer.* 2020;147(7):1895–1903. doi: 10.1002/ijc.32988

43. Zara-Lopes T, Gimenez-Martins APA, Nascimento-Filho CHV, et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028222

44. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556–565.

doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285

45. Shin HY, Jee YoH, Cho ER. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean cancer prevention study-II. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;143(1):143–149.

doi: 10.1007/s00432-016-2261-x

46. Clavel-Chapelon F, Guillas G, Tondeur L, Kernaeguen C, Boutron-Ruault MC. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *Int J Cancer.* 2010;126:2984–2990.

doi: 10.1002/ijc.25066

47. Romanchishen AF, Vabalaite KV. Primary-multiple tumors in patients with neoplasms of thyroid gland. *Grecov's Bulletin of Surgery.* 2015;174(2):70–76. (In Russ).

doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-70-764

48. Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975–2001. *Cancer.* 2006;107(5 Suppl.):1162–1171.

doi: 10.1002/cncr.22013

49. Afanas'eva ZA, Bakunin SF. The risk of development of multiple primary malignant tumors involving the thyroid gland. *Kazan medical journal.* 2012;93(4):616–623. (In Russ).

doi: 10.17816/KMJ1555616–623.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Клюкина Лидия Александровна**, аспирант;  
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;  
e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

**Соснова Елена Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;  
eLibrary SPIN: 6313-9959;  
e-mail: [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

**Ищенко Антон Анатольевич**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;  
e-mail: [ra2001\\_2001@mail.ru](mailto:ra2001_2001@mail.ru)

**Давыдов Михаил Михайлович**, д-р мед. наук,  
член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;  
e-mail: [mihail-davydov@mail.ru](mailto:mihail-davydov@mail.ru)

## AUTHORS INFO

**\*Lidiya A. Klyukina**, post-graduate student;  
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,  
Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;  
e-mail: [lidiaklyukina@mail.ru](mailto:lidiaklyukina@mail.ru)

**Elena A. Sosnova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;  
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: [sosnova-elena@inbox.ru](mailto:sosnova-elena@inbox.ru)

**Anton A. Ishchenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;  
e-mail: [ra2001\\_2001@mail.ru](mailto:ra2001_2001@mail.ru)

**Mikhail M. Davydov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department  
of Oncology;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;  
e-mail: [mihail-davydov@mail.ru](mailto:mihail-davydov@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author