

либо общепринятых оценочных шкал, не выявляются системные осложнения ГА и т. д. У большинства пациенток недостаточно собран семейный анамнез, хотя невозможно переоценить диагностическую ценность информации о наличии у других членов семьи гирсутизма, акне, бесплодия, ВДКН и др. При объективном осмотре не уделяется внимание степени и распределению кожных проявлений ГА (гирсутизм, угри, облысение), включая гипертрофию клитора и черный акантоз (коричневая, иногда бородавчатая, гиперпигментация на боковых и задней поверхностях шеи, в подмышечных впадинах, под грудью, в промежности, в области вульвы). Хорошо известно, что акантоз, а также розовые стрии – индикаторы инсулинорезистентности [7].

Гормональные исследования проводятся без должных на то оснований, в различные фазы цикла и бессистемно. Более того, используются нестандартизированные методы исследования, и, наоборот, не соблюдаются протоколы уточнения диагноза при получении отклонения показателей от нормы. Например, при выявлении гиперпролактинемии тест не повторялся, хотя необходимо зафиксировать увеличение уровня пролактина в сыворотке крови в трех тестах. И, наоборот, некоторым пациенткам по нескольку раз выполнено определение уровня только утреннего кортизола и АКТГ в сыворотке крови при получении результата, не отклоняющегося от нормы в первой пробе. Все это вместе не позволяет получить достаточной информации для установления диагноза, с одной стороны, а с другой, приводит к большим временным и финансовым тратам (в некоторых случаях сумма обследования превышала 15 000 рублей при отсутствии выявленной патологии).

Таким образом, определение концентрации гормонов должно проводиться только для подтверждения клинической гипотезы о имеющейся у пациентки ГА, иными словами, по строгим показаниям. Так, определять уровень андрогенов в сыворотке крови необходимо у женщин:

- с умеренным или тяжелым гирсутизмом (счет по шкале Ferriman-Gallwey >8) [9],
- с гирсутизмом любой степени, внезапно начавшимся и быстро прогрессирующим,
- при сочетании гирсутизма с НМЦ или бесплодием, центральным ожирением, а также при черном акантозе, клиторомегалии, акне, устойчивых к дерматологической терапии, у пациенток старше 20 лет.

Тщательный сбор анамнеза и оценка клинических проявлений обеспечивают самой важной диагностической информацией, тогда как лабораторные исследования должны подтвердить наличие гиперандрогенемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян М. А., Манухин И. Б., Кушлинский Н. Е. Метаболические нарушения у больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репрод. – М., 2000. – № 6. – С. 38–42.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2007. – 361 с.
3. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 354 с.
4. Пищулин А. А., Андреева Е. Н., Карпова Е. А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. – М.: РАМН, 2003. – 210 с.
5. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – № 4. – P. 37–45.
6. Essah P. A., Nestler J. E. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome // J Endocrinol Invest. – 2006. – № 29. – P. 270–280.
7. Golden S. H., Ding J., Szklo M. et al. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study // J Epidemiol. – 2004. – № 160. – P. 540–548.
8. Goodman N. F., Bledsoe M. B., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders // J Endocr Pract. – 2001. – V. 7. № 1. – P. 120–134.
9. Kathryn A., Martin R., Jeffrey Chang et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – V. 93. № 4. – P. 105–120.
10. Swiglo B. A., Murad M. H., Schünemann H. J. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the GRADE system // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – P. 666–673.
11. Ehrmann D. A. Polycystic ovary syndrome // N Engl. J. – 2005. – № 352. – P. 1223–1236.
12. Carmina E., Rosato F. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // J Clin Endocrinol. Metab. – 2006. – № 91. – P. 2–6.

Поступила 20.07.2009

Н. В. ДАНИЛОВА¹, Н. В. ХЛЕВНАЯ², О. Д. СЕРДЮК¹, О. Н. УШАКОВА¹

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

¹Регистр гемобластозов ГУ НИИ медицинской приматологии РАМН,

Россия, 354376, г. Сочи-Адлер, Весёлое-1,

²кафедра терапии № 2 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 89184119292

На материалах Сочинского регистра гемобластозов (массив 6086 больных лейкозами и лимфомами) проанализированы случаи множественных опухолей. Вторые злокачественные новообразования выявлены у 289 больных (4,7%). Для некоторых форм гемобластозов показана корреляция с определенными локализациями солидного рака. Дан анализ синхронных и метасинхронных множественных опухолей. Представлены особенности течения лейкозов и лимфом в случаях присоединения вторых опухолей, сделан акцент на существовании двух форм гемобластоза у одного больного (4,2% всех вторых опухолей). Исчислены медианы выживаемости после присоединения второй опухоли, определены кумулятивные показатели наблюдательной и скорректированной выживаемости.

Полученные данные демонстрируют разнообразие клинических вариантов сосуществующих опухолей, которые необходимо учитывать при лечении больных гемобластозами и оценке прогноза.

Ключевые слова: гемобластозы, вторые опухоли, корреляция, выживаемость.

N. V. DANILOVA¹, N. V. KHLEVNAYA², O. D. SERDYUK¹, O. N. USHAKOVA¹

SECOND MALIGNANT TUMORS FORMATION CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH HAEMOBLASTOSIS

¹*Haemoblastosis register of the State Research Institute of Medical Primatology RAMS,
Russia, 354376, Sochi-Adler, Vesolye-1;*

²*Department Therapy № 2, Faculty of Advanced Training of Physicians of Kuban State Medical University,
Russia, 350063, Krasnodar, st. Sedina, 4. Tel. 89184119292*

Cases with multiple tumors have been analyzed based on Sochi haemoblastosis register materials (volume 6086 patients with leucosis). Second malignant tumors were discovered in 289 patients (4,7%). Correlation with solid cancer specific locations has been shown for some forms of haemoblastosis. Analysis of synchronic and metachronic multiple tumors is given. Specific features of leucosis and lymphomas are presented in cases of second tumors joining, emphasis is given to existence of two forms of haemoblastosis in one patient (4,2% of all second tumors). Survival medians are calculated after second tumor joining, cumulative indexes of observed and corrected survival are determined.

The obtained data show diversity of coexisting tumors clinical variants that should be taken into account in treating and forecasting patients with haemoblastosis.

Key words: haemoblastosis, second tumors, correlations, survival.

Введение

Актуальность изучения клинических аспектов первично множественных опухолей у больных гемобластозами диктуется тем, что увеличившаяся за последние годы продолжительность жизни больных лейкозами и лимфомами зачастую омрачается присоединением второго злокачественного новообразования [1, 2, 3, 7].

Материалы и методы

Сочинский регистр гемобластозов функционирует на выделенных территориях Краснодарского края с общей численностью населения 2 млн. человек. Более чем за 30-летний период работы регистра в нем сосредоточена обширная клиническая и эпидемиологическая информация обо всех выявленных в регионе больных лейкозами и лимфомами, позволяющая проводить проспективные когортные исследования. Масштаб настоящего исследования включает 6086 больных с разными формами лейкозов и лимфом, прослеженных длительные сроки.

При изучении сочетаний гемобластозов с другими опухолями использованы методы статистического анализа: корреляционный анализ, критерий χ^2 . Показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости рассчитывали динамическим (актуальным) методом с использованием таблиц дожития.

Результаты и обсуждение

Среди массива 6086 больных лейкозами и лимфомами вторые злокачественные новообразования выявлены у 289 больных (4,7%), у 26 больных зарегистрировано сочетание более чем двух опухолей (т. е. общее число повторных опухолей составило 315).

Нашими предыдущими исследованиями [4, 5, 6] был определен риск возникновения вторых опухолей у больных разными формами лейкозов и лимфом. Выяснено, что риск возникновения второго злокачественного новообразования наиболее высок у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) – показатель относительного риска равен 3,41, лимфогранулематозом (ЛГ) – 1,315 и эритремией – 1,914. При таких формах гемобластозов, как ЛГ и ХЛЛ, обнаружена четкая корреляция с определенными локализациями солидных опухолей – выборочные данные представлены в таблице. Для других форм лейкозов и лимфом подобной корреляции не прослеживается.

При изучении сроков возникновения вторых опухолей у больных гемобластозами получены следующие данные. Синхронно с гемобластозом развивались 31,1% всех вторичных новообразований, интервал постановки диагноза двух опухолевых заболеваний составил менее года.

Показатели относительного риска развития второго опухолевого заболевания

Форма гемобластоза (первичная опухоль)	Локализация второй опухоли				
	Рак желудка	Рак легкого	Рак молочной железы	Рак кожи	Второй гемобластоз
ЛГ	3,513	0,144	9,444	-	2,264
ХЛЛ	0,566	3,087	0,142	1,945	0,181

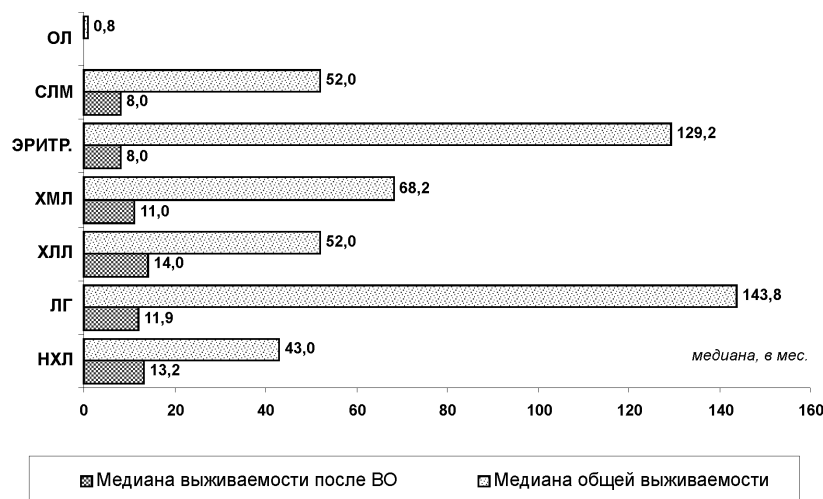


Рис. 1. Медианы выживаемости больных гемобластозами с множественными опухолями

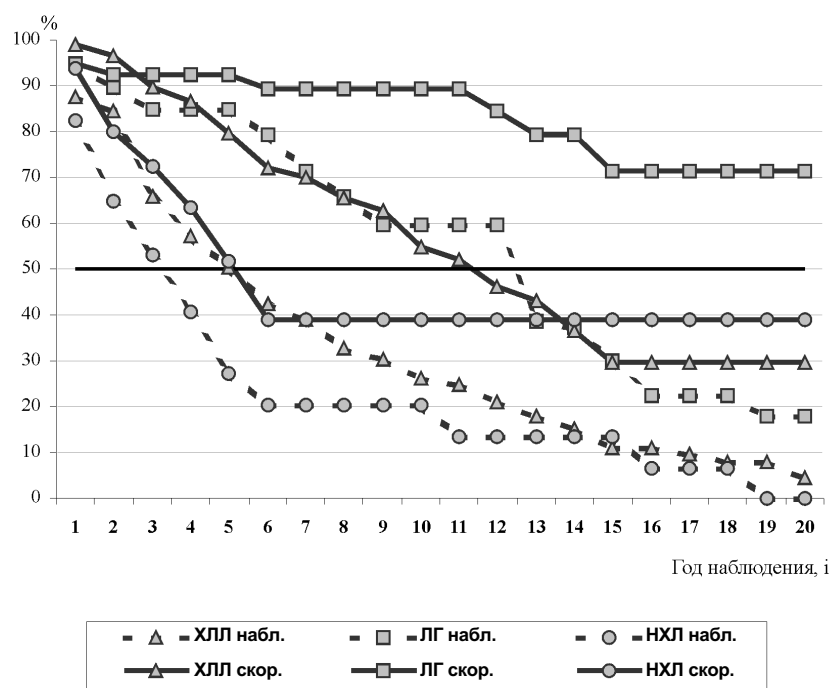


Рис. 2. Наблюдаемая и скорректированная выживаемость больных гемобластозами

В случаях метасинхронных опухолей для больных ХЛЛ с годами уменьшался риск присоединения второго злокачественного образования. После 6 лет наблюдения частота вторых опухолей у них не превышала 5%, в то время как у больных ЛГ 42,9% всех вторых опухолей выявлено позже 10 лет существования гемобластоза. При эритроми, как и при ЛГ, присоединение второго злокачественного новообразования ассоциировалось с продолжительностью заболевания более 10 лет, а для хронического миелолейкоза (ХМЛ) и сублейкемического миелоидоза (СЛМ) характерно почти равномерное появление вторых опухолей на протяжении 7–8 лет наблюдения.

У больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) наиболее частой формой вторых новообразований (исключая рак кожи) были опухоли мочеполовой системы – 19,2%, гинекологические раки – 15,4% (последние составили 36,4% всех

вторых опухолей у женщин, больных НХЛ), а также опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 15,4%.

При ЛГ в отличие от НХЛ акценты смещены в сторону опухолей ЖКТ – 40%, только рак желудка выявлен в 26,7% случаев. Второе место по частоте занял рак молочной железы – 22,2% (среди женщин, больных ЛГ, эта форма вторичных опухолей оказалась преобладающей – 41,7% случаев). Частота вторых гемобластозов при ЛГ выросла до 8,9% – во всех случаях это были острые лейкозы (ОЛ).

Наибольшую долю (52,5%) в числе больных с первично множественными опухолями составили больные ХЛЛ, среди них же чаще встречались пациенты, у которых имелось сочетание более чем двух опухолевых заболеваний. При этой форме лейкоза вторые опухоли в 38,1% случаев классифицированы как синхронные (чаще – только при ОЛ).

По клиническим данным, ХЛЛ сочетался с карциномами, локализующимися преимущественно в органах дыхательной системы (16,3% от всех вторых опухолей при ХЛЛ), в органах ЖКТ (18,4%), мужской мочеполовой сферы (8,8%). В симбиозе ХЛЛ и солидных раков обращает внимание частое сочетание лимфолейкоза с раком легкого (как ни при одной другой форме гемобластоза). При ХЛЛ отмечен также повышенный риск возникновения меланомы, базально-клеточного рака и других типов рака кожи. У 12 больных ХЛЛ опухолевое заболевание кожи носило первично-множественный характер. В 1 случае длительного течения ХЛЛ (через 25 лет) зарегистрировано развитие второго гемобластоза – грибовидного микоза.

Органная локализация рака при сочетании его с эритремией весьма отличается от таковой при ХЛЛ, хотя по возрастному составу эти категории больных наиболее близки. Характерно сочетание эритремии с опухолями ЖКТ (35%), причем наиболее часто – с карциномами кишечника, а также с опухолями кожи (30%). Остальные формы рака представлены единичными случаями. У 2 больных развились вторые гемобластозы, причем произошла смена одного вида клеточной пролиферации другим (лимфоцитомы – в одном случае и ХЛЛ – в другом). При этом в категорию вторых опухолей не были включены случаи трансформации эритремии в ОЛ, которые являются вариантом опухолевой прогрессии гемобластоза.

Гораздо реже сочетание с карциномами отмечено у больных с ХМЛ, частота этих сочетаний, по уточненным данным, составила 2,8%.

Несмотря на то что ОЛ являются наименее перспективной в плане излечения и длительности заболевания формой гемобластоза, в течении этих заболеваний также отмечаются сочетания со вторыми опухолями (2,7%), в подавляющем большинстве – синхронными (90,9%).

Особый интерес представляют случаи двойных злокачественных гемопатий (4,2% всех вторых опухолей). Это сочетания ЛГ и ОЛ, эритремии и лимфопролиферативных заболеваний, трансформации НХЛ в ЛГ и другие сочетания. Согласно современным представлениям, взаимные переходы одних форм гемобластозов в другие возможны, поскольку родоначальные клетки в патологических условиях могут проявлять тенденцию к разносторонней клеточной пролиферации.

При изучении случаев сочетания лимфом с висцеральными и другими формами рака представляется важным выяснение того обстоятельства, на каком этапе течения гемобластоза присоединилась вторая опухоль. Для лимфом помимо характерного метакронного развития вторых опухолей (75,8% при НХЛ и 85,8% случаев при ЛГ) определенное значение имеет фаза основного заболевания, на которой присоединяется эта опухоль. Так, если вторая опухоль развивалась в стадии активных проявлений лимфомы, то часто наблюдалась взаимно маскирующая клиническая картина. При ЛГ более половины вторых злокачественных новообразований (61,3%) выявлено на фоне ремиссии ЛГ, при этом достигнута ремиссия в подавляющем большинстве случаев сохранялась (93,3%), в то время как при НХЛ в 53,8% присоединение рака означало прекращение ремиссии.

У больных ХЛЛ с метакронными вторыми опухолями последние оказывали неоднозначное влияние на течение лейкозного процесса. Так, в 21,1% регистрировалась полная или частичная нивелировка

лейкоза. Ни при одной другой форме гемобластоза подобной нивелировки под воздействием сопутствующей опухоли не наблюдается. В 41,5% случаев наблюдалось так называемое индифферентное течение ХЛЛ, которое не обнаруживало взаимно маскирующего влияния опухоли и лейкоза. У 15,6% больных на фоне присоединившегося рака отмечено неуклонное прогрессирование ХЛЛ со «вспышкой» лейкоза, являющегося непосредственной причиной гибели больных. В 21,8% случаев сопутствующее новообразование развивалось как конкурирующий процесс, когда в клинической картине болезни ведущими были признаки рака той или иной локализации.

Безусловно, наличие второго злокачественного новообразования у больных гемобластозами сказывается на продолжительности их жизни. На рисунке 1 представлены медианы общей выживаемости больных лейкозами и лимфомами с множественными опухолями и отдельно – медианы выживаемости после присоединения второй опухоли. В этих случаях медианы выживаемости не превышают 14 месяцев, в том числе и у длительно живущих больных ЛГ и эритремией.

Показатели скорректированной выживаемости (при расчете исключены пациенты, умершие от других причин, в том числе от рака) значительно превышают показатели наблюдаемой выживаемости за аналогичные периоды (рис. 2). Это означает, что при устранении риска смерти от других злокачественных новообразований выживаемость больных была бы значительно большей.

Таким образом, данные о развитии вторых злокачественных новообразований у больных гемобластозами, полученные на большом клиническом материале, демонстрируют разнообразие клинических вариантов сосуществующих опухолей. При этом вторые опухоли могут вызывать как сглаживание лейкозного процесса, так и активизацию фонового заболевания.

Поэтому наряду с возможностями рецидивов лейкозов или лимфом необходимо учитывать и вероятность новой (независимо от уже излеченного гемобластоза) опухоли в самые различные, иногда весьма отдаленные, сроки. Недооценка же возможности одновременного сочетанного поражения в конечном счете может существенно отражаться и на лечении, и на прогнозе этих двух тяжелых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М. А. Клиническая онкогематология. – М., 2001. – С. 576.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – М., 2002. – Т. 1. – С. 280.
3. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – М., 2003. – Т. 2. – С. 277.
4. Данилова Н. В., Хлевная Н. В., Лим И. И. и др. Риск возникновения вторых злокачественных опухолей у больных гемобластозами // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 3. – С. 40–43.
5. Данилова Н. В., Хлевная Н. В., Спектор М. И. и др. Клинико-гематологические сопоставления при вторых опухолях у больных хроническим лимфолейкозом // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2004. – № 2. – С. 41.
6. Данилова Н. В., Хлевная Н. В., Ушакова О. Н. и др. Вторые злокачественные новообразования при гемобластозах // Матер. VIII онкологич. конгресса. – М., 2005. – С. 125.
7. Чиссов В. И. Онкология. – М., 2007. – С. 559.

Поступила 05.06.2009