

го онкологического диспансера мы проанализировали показатели заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком молочной железы на материалах г. Владивосток.

Несмотря на доступность осмотра (легко обозримая локализация) 4-я стадия рака молочной железы по краю составила 16% и 12% — в г. Владивосток. Как следствие высокого уровня запущенности в течение года с момента постановки диагноза умирают около 18% больных.

Нами установлено, что в 90% случаев данной онкопатологии самостоятельно больными устанавливается диагноз, и только до 8% — на профилактических осмотрах. Было выявлено, что за период с 1990 — 2002 г.г. число заболевших возросло на 75% и показатель заболеваемости на 74,8%. Но за этот период число умерших увеличилось только на 8,9%. Следовательно, можно с определенной степенью осторожности предположить, что за 12 лет выживаемость больных раком молочной железы оставалась стабильной. Это свидетельствует об управляемости данной нозологической формы рака и неэффективности наших организационных мероприятий по ранней диагностике.

В течение последних лет силами выездных врачебных бригад Приморского краевого онкологического диспансера проводились профилактические осмотры населения края с целью активного выявления рака. Сплошным массовым методом профосмотра было подвергнуто обследованию население края старше 35-40 лет, проживающее в различных регионах экологического благополучия. Выявляемость рака составила в среднем 7 случаев (всех локализаций) на 1000 первично осмотренных пациентов, из них 3 имели ранние клинические стадии.

Как метод отбора групп повышенного онкологического риска с целью выявить отдельные локализации рака нами проводи-

лось анкетирование населения с последующим углубленным обследованием. Среди данной группы населения выявляемость онкопатологии была ниже, чем при сплошном обследовании.

В современных сложных экономических условиях, в которых оказалось здравоохранение, возможно, метод анкетирования является оправданным, как доступный и менее затратный способ формирования узкого сектора для обследования. Однако, по нашему мнению, данный подход не приемлем в организации раннего выявления рака наиболее распространенных форм по ряду причин.

1. Анкета содержит только эпидемиологически обоснованные факторы риска (например, возраст, рак в семье, предшествующие операции на молочной железе, характер питания, употребление алкоголя и другие).

2. Не выявлено такой формы рака, для которой были бы специфичные факторы повышенного риска. Как не существует ни одного фактора, который встречался бы у всех больных определенной формой рака.

3. Выделяя группы повышенного онкологического риска, не решается проблема заболеваемости среди лиц, не вошедших в группу риска и сосредоточение усилий поиска рака среди лиц, находящихся в группе высокого риска, приведет к пропуску большого числа других случаев рака. Собственный опыт проведения массовых сплошных профилактических осмотров на предмет выявления «раннего» доклинического рака среди лиц старше 35-40 лет свидетельствует о том, что этот признак отбора уже является фактором принадлежности к группе повышенного риска. Наш опыт организации профилактических осмотров населения края подтверждает правомочность этого заключения.

Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Евтушенко Е.В. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Приморский краевой онкологический диспансер, Владивостокский государственный медицинский университет
Владивосток

Цель исследования: сравнительная оценка побочных реакций и осложнений гормонотерапии рака предстательной железы (РПЖ) препаратами флутамида.

Материал и методы исследования: изучены побочные эффекты и переносимость гормональной терапии у 304 больных метастазирующим РПЖ среднего возраста $67,9 \pm 18,2$ года разными препаратами флутамида: флутамид, флутаплекс, флуцином. Стандартом сравнения служили побочные проявления, регистрируемые у пациентов, принимавших оригинальный препарат флуцином. Все пациенты начинали лечение различными препаратами флутамида в монорежиме. Флуцином принимали 107 (1-я подгруппа), флутаплекс — 87 (2-я подгруппа), флутамид — 110 пациентов (3-я подгруппа). Оценка побочных реакций гормонотерапии проводилась с учетом отклонений в состоянии здоровья. Минимальная продолжительность наблюдения за больными составила 6 месяцев, максимальная — 24 месяца. В случае отсутствия или слабого эффекта от монотерапии в течение 4–6 недель от начала лечения пациента переводили на максимальную андрогенную блокаду с использованием фармакологической (гозерелин по 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней) или хирургической кастрации. Важным условием проведения гормонального лечения являлось обсуждение возможных побочных эффектов и информированное согласие больных на лечение.

Побочные эффекты гормонотерапии по времени появления разделены на ранние (в течение первого года лечения) и поздние (через год и более после лечения), по тяжести — на 5 степеней. К побочным реакциям I степени тяжести отнесено большинство случаев гинекомастии — 78,5%, изменений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) — 32,9%, расстройства сексуальной функции — 23,4%. Гинекомастия возникала через месяц от начала лечения, присутствовала в течение всего периода гормонотерапии, имела тенденцию к медленной регрессии после отмены препарата.

К побочным эффектам II степени тяжести относились 20,6% случаев гинекомастии, сопровождавшейся нарушением трудоспособности и требовавшей коррекции лечения. Тягостные симптомы исчезали после перерыва гормонотерапии или сокращения дозы препарата. У 16,5% пациентов отмечались гастроинтестинальные расстройства, у 13,8% — изменения со стороны периферической нервной системы, у 12,5% — гепатотоксичность и у 5,6% — аллергические реакции, требовавшие коррекции лечения.

Побочные эффекты гормонотерапии III-IV степени тяжести встречались редко: в основном гастроинтестинальные нарушения — 3,0%, гинекомастия — 1,9% и единичные случаи аллергических реакций, обострение herpes zoster.

При сравнительном изучении побочных эффектов препара-

тов флутамида было отмечено, что гинекомастия встречалась одинаково часто (88,8–89,0%) у большинства пациентов РПЖ независимо от выбора препарата.

Центральные неврологические нарушения значимо чаще ($0,047 < P < 0,001$) отмечались у пациентов, получивших флутаплекс (37,9%) и флутамид (47,3%), по сравнению с подгруппой больных, леченных флуциномом (14,0%). Больные жаловались на слабость, сонливость, бессонницу, недомогание, головную боль, раздражительность, повышенную усталость, которые развились после достаточно длительного приема препарата (6–12 месяцев и более).

Периферические неврологические расстройства развивались через 3 месяца и более в виде болезненности икроножных мышц, слабости в ногах, парестезий в области кончиков пальцев нижних и верхних конечностей. У больных принимавших флуцином, периферические неврологические расстройства регистрировались реже (5,6%), чем при лечении флутаплексом — 13,8% ($P = 0,047$) и флутамидом — 21,8% случаев ($P = 0,001$).

Гастроинтестинальные расстройства чаще встречались у пациентов, ранее имевших патологию желудочно-кишечного тракта: язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, состояние после резекции желудка, хронический гастрит. На фоне гормональной терапии в течение первых недель усиливались боли в эпигастрии, изжога, отрыжка, вздутие живота, снижался аппетит, констатировались эпизоды рвоты и диареи (от 1 до 4-6 раз в сутки). Задержка стула (запоры) отмечена у больных пожилого возраста с нарушением эвакуаторной функции кишечника. Желудочно-кишечные расстройства встречались чаще во 2-й (34,5%) и 3-й (18,2%) подгруппе, по сравнению с больными 1-й подгруппы, леченными флуциномом (8,4%). Различия частоты гастроинтестинальных побочных эффектов было статистически значимо между 1-й и 2-й ($P = 0,001$) и 1-й и 3-й подгруппами ($P = 0,041$). Данные нарушения требовали коррекции лечения. Вынужденный перерыв в гормонотерапии составлял 4-6 недель. Отмена препаратов потребовалась 3% (9) пациентам с расстройствами III степени тяжести. Уменьшение дозы флутамида до 250 мг в сутки и короткие перерывы в лечении (2–3 недели) потребовались 2 пациентам.

По данным анкетирования 79,9% (254) пациентов до начала гормонального лечения страдали различными нарушениями сексуальной сферы (снижение сексуального интереса, эректильная дисфункция, полное отсутствие сексуальной функции), которые, были обусловлены климактерическим синдромом и тяжестью течения основного заболевания. В 40,9% (130) случаев семейные пары отказались от сексуальных отношений в связи с болезнью супруга. Во время гормонального лечения пациенты с сохраненной сексуальной функцией отмечали отсутствие секрета во время копуляции, изменение окраски сексуальных ощущений, дис-

комфорт в области промежности после 6 и более месяцев монотерапии антиандрогенами. Сексуальные (климактерические) нарушения связали с гормональной терапией флуциномом 19,6% пациентов, флутаплексом — 25,3% и флутамидом — 25,5% человек. Два пациента, ранее страдавшие сексуальной слабостью, через 3 месяца гормонотерапии флутамидом отметили восстановление потенции и улучшение сексуальной функции на фоне полной серологической ремиссии (нормализация уровня ПСА) и стабилизации местного опухолевого очага. Не отмечено значимых различий в сексуальных расстройствах между больными, получившими флуцином и генерические препараты флутамида ($P > 0,05$).

Все случаи гепатотоксичности (12,5%) относились ко II степени тяжести. Большинство больных (31) страдали в прошлом различными заболеваниями (злоупотребление алкоголем, вирусный гепатит «В» или «С», ожирение, сахарный диабет, желчно-каменная болезнь), которые могли провоцировать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени. Повышение аминотрансфераз на фоне приема флутаплекса выявлено в 17,2%, флутамида — в 14,5%, флуцинома — в 6,5% наблюдений. Различия показателей было статистически значимо между 1-й и 2-й подгруппами ($P = 0,016$), и 1-й и 3-й подгруппами ($P = 0,045$). Терапия антиандрогенами прекращалась при первых признаках гепатотоксичности. После симптоматической терапии в течение 3–4 недель и восстановления лабораторных показателей функции печени все пациенты продолжили лечение рекомендованными препаратами.

Аллергические реакции возникали в течение первой недели лечения в виде уртикарной сыпи на внутренних поверхностях конечностей, туловище, зуда и повышения температуры тела до 38° — в 6,3% (20) случаев в целом. Повышенная чувствительность к препарату чаще наблюдалась при лечении генерическим флутаплексом — 12,6%, реже при приеме флуцинома — 4,8% и флутамида — 3,6%. У 3-х больных (у 2-х — на флутамид, у 1-го — на флутаплекс), развились аллергические реакции III–IV степени тяжести (тяжелые и угрожающие), потребовавшие интенсивной десенсибилизирующей терапии в течение 2-х недель. Различия частоты аллергических реакций при лечении флутаплексом и флутамидом по сравнению с флуциномом было статистически значимо (соответственно $P = 0,045$ и $P > 0,05$).

У 3,3% (10) пациентов зарегистрированы различные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде острого нарушения коронарного кровообращения, ухудшения течения гипертензивной болезни, из них двое пациентов были переведены на симптоматическое лечение вследствие неудовлетворительного общего соматического статуса.

В единичном случае (0,8%) на фоне приема флутамида было обострение herpes zoster, протекавшее тяжело, потребовавшее отмены лечения и госпитализации больного. Большинство пациентов отмечали несколько побочных эффектов гормонотерапии. Сочетание гепатотоксичности, нейротоксичности с гастроинтестинальными расстройствами, гинекомастией зарегистрированы у 8,8% (27), гастроинтестинальные, центральные неврологические нарушения, гинекомастия — у 20,1% (61) больных. Гинекомастия наиболее часто сочеталась с другими побочными эффектами.

Поздние побочные проявления гормональной терапии у больных РПЖ встречались редко в виде увеличения и болезненности (мастодинии) грудных желез, парестезий нижних конечностей, астенического синдрома. Не выявлено зависимости частоты поздних побочных эффектов от вида антиандрогена. Не зарегистрированы побочные эффекты монотерапии нестероидными антиандрогенами у 9,2% (28) пациентов.

Выводы: лечение больных раком предстательной железы препаратами флутамида сопровождается различными побочными реакциями, наиболее частыми из них являются гинекомастия, нейротоксичность, гепатотоксичность, гастроинтестинальные расстройства и аллергические реакции. Большинство побочных реакций относятся к легким и умеренным (I–II степень тяжести).

Генерические нестероидные антиандрогены (флутаплекс и флутамид) хуже переносятся больными, чаще вызывают неврологические, гастроинтестинальные расстройства, нарушение функции печени, по сравнению с оригинальным препаратом флуциномом.

Желудочно-кишечные расстройства, гепатотоксичность и аллергические реакции являются наиболее частой причиной отказа больных от лечения генерическими препаратами флутамида.

М.Ю. Агапов

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СКРИНИНГА РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

Отделенческая больница ст. Владивосток, Владивостокский филиал НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН

Риск развития рака толстой кишки в течение жизни оценивается в 6%. Несмотря на ряд достижений в лечении данного заболевания прогноз в значительной степени обуславливается стадией процесса на момент диагностики. К сожалению, ранние стадии колоректального рака в большинстве случаев не имеют специфической симптоматики. В этих условиях на первое место выходит проблема скрининга, т.е. выявление пациентов с наиболее вероятным наличием КРР или аденоматозных полипов среди лиц без симптомов данной патологии.

Цель исследования: определить состояние скрининга КРР в Дальневосточном регионе.

Материалы и методы: для оценки применения скрининга рака толстой кишки было проведено анонимное анкетирование 53 врачей общей практики Приморского и Хабаровских краев. В анкета включала следующие вопросы: проводите ли Вы скрининг КРР большинства своих пациентов; в каком возрасте Вы начинаете скрининг КРР, какой тест Вы используете в качестве основного.

Результаты исследования: скрининговые исследования в том или ином виде проводили 58,5% участвовавших в опросе врачей. Не применяли скрининг КРР у своих пациентов 41,5% респондентов, в качестве основной причины отказа от скрининга они чаще всего указывали, что данные тесты не входят в обязательную программу диспансеризации (48,5%) или очень дороги (41,7%). Кроме того, 8,3% врачей не участвующих в программе скрининга КРР отказываются от нее связи с тем, что применяемые тесты неприятны для пациента, а 4,2% считают их малоэффективными.

В группе врачей проводящих скрининг КРР в качестве применяемого метода скрининга чаще всего указывались колоноскопия, ректороманоскопия и тест на скрытую кровь 29,0%; 26,1% и 26,1% соответственно. Ирригоскопия использовалась значительно реже (13,0%) и, наконец, 5,8% врачей называли другие методы скрининга. В группе больных средней степени риска 16 респондентов начинают скрининг в возрасте 50 лет, 5 в 60 лет и 10 при достижении пациентом 40 летнего возраста.

Наиболее чувствительным методом скрининга около половины опрошенных (49,2%) считали колоноскопию, далее ший

онкомаркеры (20,0%), ирригоскопия и ректороманоскопия (по 10,8%), тест на скрытую кровь (7,7%) и другое (1,5%). Необходимо отметить, что на вопрос о наиболее чувствительном методе скрининга отвечали как врачи, применяющие его в практической работе, так и не проводящие скрининговых исследований.

Обсуждение результатов: в настоящее время уровень диагностики рака толстой кишки на наиболее курательных I–II стадиях в Приморском и Хабаровском краях составляет около 17% и 22% соответственно, тем временем как в Европейских странах этот показатель достигает 51,6–56,5%. В качестве одной из причин низкого процента ранней диагностики КРР можно рассматривать отношение к скринингу КРР среди врачей общей практики, которые и должны направлять пациентов на те или иные скрининговые исследования. Весьма вероятно, что факт отказа от назначения скрининговых исследований практически 40% врачей и лежит в основе, по крайней мере, в два раза более редкого выявления ранних форм рака толстой кишки в дальневосточном регионе. Необходимо подчеркнуть факт, что в большинстве случаев причиной отказа от скрининга является его отсутствие в программе диспансеризации. Интересен факт, что около 30% врачей проводящих скрининг КРР используют для него наиболее информативный, но и самый дорогой, вид исследования — колоноскопию, с незначительным отставанием за ним следуют ректороманоскопия и тест на скрытую кровь. Практически половина опрошенных врачей справедливо рассматривает колоноскопию в качестве наиболее чувствительного метода скрининга КРР. Онкомаркеры, упомянутые 20% респондентов хоть и являются весьма привлекательными с точки зрения «удобства» скрининга не доказали свою эффективность в диагностике рака толстой кишки на ранних стадиях и их с этой целью использование в настоящее время нельзя считать обоснованным.

Выводы: 1. Низкая частота выявления ранних стадий рака толстой кишки обусловлена отсутствием программы популяционного скрининга КРР в регионе.

2. Необходимо введение скрининговых методов в программу обязательной диспансеризации населения Дальнего Востока.

3. Необходимо информировать врачей общей практики о современных методах и схемах скрининга КРР.