

Опухоль почки крупных размеров, имитирующая внеоргannую опухоль забрюшинного пространства: клинический случай

И.А. Рева, А.В. Бормотин, В.В. Дьяков, А.Н. Берников, М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова;
Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Игорь Анатольевич Рева rewa-igor@rambler.ru

Забрюшинное пространство может являться местом локализации широкого спектра как редких доброкачественных, так и злокачественных новообразований, являющихся, в свою очередь, очагом первичного или метастатического поражения. Большую часть опухолей забрюшинного пространства составляют саркомы, лимфомы и различные опухоли эпителиального происхождения (почки, надпочечника, поджелудочной железы). При выявлении крупной опухоли, расположенной у одного из полюсов почки, может встать вопрос о том, является ли данное образование опухолью почки или же внеоргannой опухолью забрюшинного пространства, прилегающей к почке или прорастающей в нее. Ввиду значительных различий в методиках лечения разных опухолей забрюшинного пространства в случае неясного генеза образования для определения оптимальной лечебно-диагностической тактики необходим индивидуализированный подход с привлечением специалистов смежных специальностей.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, внеоргannая опухоль забрюшинного пространства, липосаркома, лейомиосаркома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, дифференциальная диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, тонкоигольная биопсия

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-64-67

Large-sized kidney tumor mimicking an extraorgan retroperitoneal tumor

I.A. Reva, A.V. Bormotin, V.V. Dyakov, A.N. Bernikov, M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, D.Yu. Pushkar

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;
21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

The retroperitoneal space may be a site for a broad spectrum of both rare benign and malignant tumors that are in turn a focus of primary or metastatic involvement. Sarcomas, lymphomas, and different epithelial tumors (of the kidney, adrenal, and pancreas) constitute the bulk of retroperitoneal tumors. Detection of a large-sized tumor located at one of the renal poles may raise the question of whether this mass is a kidney tumor or an extraorgan retroperitoneal tumor adjacent to or growing into the kidney. In view of significant differences in treatment procedures for various retroperitoneal tumors, when the origin of the mass is unknown, there is a need for an individual approach to defining the optimal therapeutic and diagnostic tactics, by attracting specialists in allied fields.

Key words: renal cell carcinoma, extraorgan retroperitoneal tumor, liposarcoma, leiomyosarcoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, differential diagnosis, multislice spiral computed tomography, fine-needle biopsy

Введение

Злокачественные опухоли почки составляют порядка 4 % всех эпителиальных опухолей, при этом подавляющее большинство злокачественных опухолей почки представлено почечно-клеточным раком (ПКР). В большинстве случаев ПКР длительное время ничем себя не проявляет. Только у 10 % пациентов клиническая картина представлена классической для ПКР триадой симптомов: гематурия, боли, наличие пальпируемого образования, и, как правило, это пациенты с распространенной стадией заболевания. На сегодняшний день благодаря широкому внедрению в повседневную врачебную практику ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютер-

ной томографии около 50 % всех выявленных случаев ПКР являются случайными находками при обследовании по поводу неспецифических для ПКР симптомов.

При выявлении у пациента опухоли неинвазивные методы визуализации не всегда могут дать достоверную информацию о генезе новообразования. Так, при выявлении крупной опухоли, расположенной у одного из полюсов почки, может встать вопрос о том, является ли данное образование опухолью почки или же внеоргannой опухолью забрюшинного пространства, прилегающей к почке или прорастающей в нее. С учетом большого разнообразия опухолей как злокачественного, так и доброкачественного ха-

рактера, развивающихся в забрюшинном пространстве, значительных различий в методиках их лечения в данной ситуации обязательным является консультирование пациента у специалистов смежных специальностей с целью определения оптимальной лечебно-диагностической тактики.

В настоящем клиническом наблюдении мы приводим пример пациентки с крупной опухолью почки, имитирующей внеоргannую опухоль забрюшинного пространства.

Пациентка К., 42 лет, с февраля 2014 г. стала отмечать периодически возникающие приступы тошноты, подъемы систолического артериального давления до 150 мм рт. ст. При амбулаторном обследовании по данным УЗИ заподозрено новообразование левой почки. С целью уточнения диагноза пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов забрюшинного пространства, по данным которой левая почка оттеснена кверху и ротирована кнутри за счет объемного образования размерами 98 × 70 × 102 мм, непосредственно прилежащего к нижнему полюсу левой почки. Образование имеет неровные, нечеткие границы, структура его неоднородна. При внутривенном контрастировании образование неоднородно накапливает контрастный препарат до 100 ед. Н в артериальную фазу. Лоханка левой почки и левый мочеточник оттеснены медиально. Образование гипervasкулярно. Увеличенных лимфатических узлов в забрюшинном пространстве не определяется (рис. 1).

В нашу клинику пациентка обратилась в марте 2014 г. с направляющим диагнозом — опухоль левой почки. Данные физикального обследования: поясничная

область не изменена, безболезненна при поколачивании. В левом подреберье пальпируется плотное подвижное образование диаметром до 10 см. Отклонений в анализах крови и мочи не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки также без патологических изменений.

На врачебном консилиуме с учетом данных МСКТ почечный генез образования поставлен под сомнение. Высказано предположение, что образование может представлять собой внеоргannую опухоль забрюшинного пространства саркомного, гематогенного или иного генеза. Обсуждался вопрос о необходимости предварительной биопсии образования. С целью определения лечебной тактики пациентка была консультирована хирургом и гематологом. От биопсии новообразования с учетом клинической картины, данных лабораторных исследований и методов визуализации решено воздержаться. С целью избавления пациентки от опухоли, уточнения диагноза принято решение удалить образование, выполнить гистологическое, иммуногистохимическое исследования.

13.03.14 г. пациентке выполнено оперативное вмешательство. При ревизии забрюшинного пространства выявлено, что образование исходит из нижнего полюса левой почки, не имеет собственных магистральных сосудов. Окружающие органы и ткани образованием не компрометированы. Выполнена плоскостная резекция левой почки (рис. 2, 3).

По данным патогистологического исследования образование представляет собой хромофобный ПКР II–III степени клеточной анаплазии по системе градации Фурмана, не прорастающий в капсулу почки. Край резекции без признаков опухолевого роста.

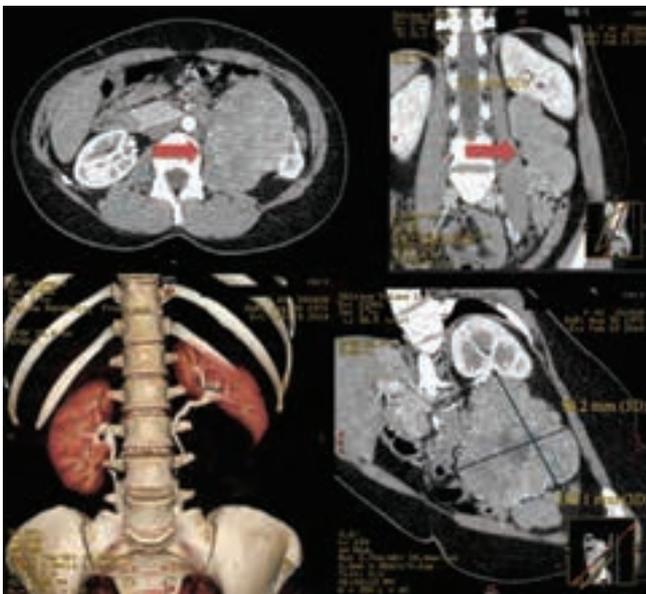


Рис. 1. МСКТ, демонстрирующая наличие крупной опухоли забрюшинного пространства



Рис. 2. Опухоль выделена и выведена в рану. Отчетливо видно, что опухолевый узел исходит из нижнего полюса левой почки



Рис. 3. Макропрепарат удаленной опухоли

Через 6 мес после оперативного вмешательства пациентке выполнена контрольная МСКТ органов брюшинного пространства, по данным которой левая почка расположена обычно. Девиации лоханки левой почки и левого мочеточника не отмечается. Данных, подтверждающих рецидив опухоли, нет. Определяются склеротические изменения брюшинного пространства на стороне перенесенной операции (рис. 4).

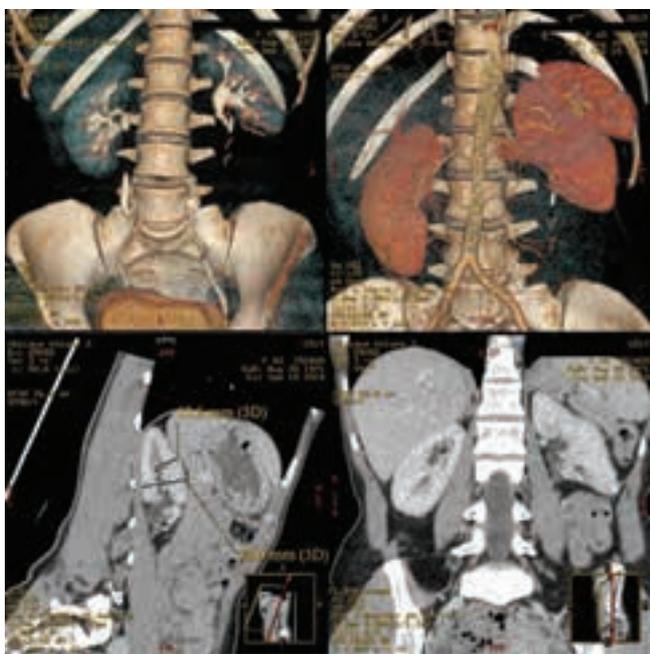
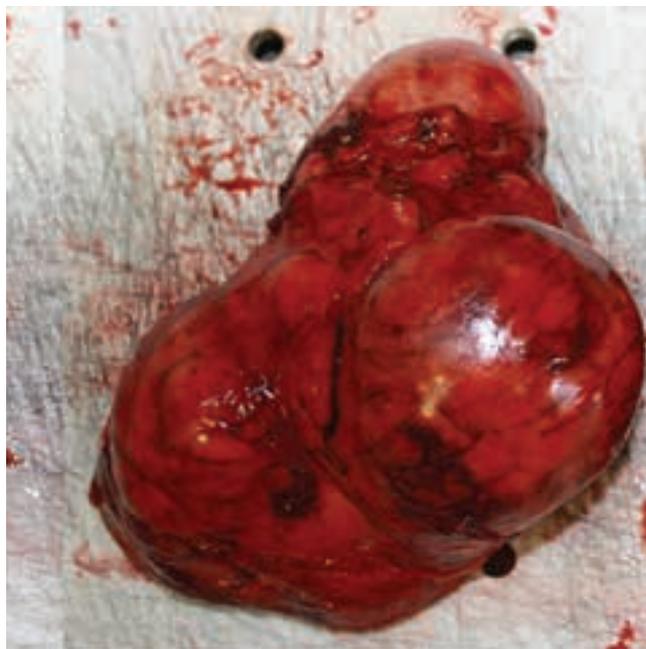


Рис. 4. Контрольная МСКТ, выполненная через 6 мес после оперативного лечения



Обсуждение

Забрюшинное пространство может являться местом локализации широкого спектра как редких доброкачественных, так и злокачественных новообразований, являющихся, в свою очередь, очагами первичного или же метастатического поражения. При этом злокачественные образования встречаются в 4 раза чаще доброкачественных [1, 2].

Среди всех злокачественных опухолей забрюшинного пространства 1/3 часть составляют саркомы с превалированием 2 гистологических типов: липосаркома (70 %) и лейомиосаркома (15 %) [3]. Другие опухоли забрюшинного пространства представлены, как правило, гематогенными опухолями (лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома) и эпителиальными опухолями (опухоли почки, надпочечника, поджелудочной железы). Кроме того, встречаются вторичные опухоли (метастазы герминогенных опухолей, карциномы, меланомы) [3].

Большинство пациентов с опухолями забрюшинного пространства предъявляют такие жалобы, как увеличение объема живота, чувство быстрого насыщения, дискомфорт в животе и наличие пальпируемого образования [4]. Мочевые пути и желудочно-кишечный тракт часто бывают смещены опухолью, однако они редко поражаются опухолевым процессом, вследствие чего симптомы со стороны этих систем нетипичны [5].

При инициальном обследовании пациентов с подозрением на опухоль забрюшинного пространства методом выбора является МСКТ с контрастным усилением. Обследованию подлежат грудная клетка,

брюшная полость с забрюшинным пространством и полость малого таза. МСКТ позволяет оценить размеры, локализацию образования, взаимоотношение с прилежащими органами, а также наличие метастазов. Кроме того, радиологические характеристики опухоли, полученные при МСКТ, в ряде случаев дают возможность судить о природе образования и, следовательно, позволяют определить дальнейшую лечебную тактику [2]. Так, липосаркомы, состоящие преимущественно из жировой ткани, и лейомиосаркомы имеют характерный вид на МСКТ, что позволяет отказаться от биопсии опухоли в предоперационном периоде [3, 6].

Саркомы составляют лишь 1/3 всех опухолей забрюшинного пространства, поэтому МСКТ далеко не всегда позволяет однозначно судить о характере новообразования. При неоднозначности данных радиологического обследования, отклонениях в анализах крови показано выполнение биопсии опухоли. Тонкоигольная биопсия является безопасной диагностической методикой, позволяющей уточнить диагноз и решить вопрос о необходимости неoadъювантной терапии, определить чувствительность опухоли к химиотерапии, что особенно важно в случае новообразований лимфогенного характера [7, 8].

Лимфомы (Ходжкина и неходжкинские) имеют ряд типичных, но не специфических клинических проявлений, таких как необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость. Характерно наличие в течение длительного времени увеличенных лимфатических узлов (в области шеи и верхних конечностей, ключиц, паха). При лимфомах с преимущественно абдоминальной локализацией патологического процесса пациентов часто беспокоят увеличение размеров живота и чувство быстрого насыщения [9, 10]. Лимфомы редко формируют единичные опухолевые конгломераты, как в случае нашей пациентки, чаще проявляясь в виде групп увеличенных лимфатических узлов. Однако стоит помнить о лимфоме Беркитта, составляю-

щей 1–2 % всех лимфом и в 90 % поражающей мужчин, способной формировать крупные опухолевые массы, затрагивающие прилежащие органы [11].

Наиболее часто встречающимися в забрюшинном пространстве доброкачественными опухолями являются фибромы, ангиомиолипомы почки, липомы, доброкачественные нейрогенные опухоли (шваннома, нейрофиброматоз) и параганглиомы (гормонально активные и неактивные) [1]. Доброкачественные опухоли выявляются, как правило, случайно при обследовании, не связанном с онкологическим поиском, и не требуют предварительного гистологического исследования [12].

Заключение

Забрюшинное пространство является местом развития широкого спектра новообразований как доброкачественного, так и злокачественного характера. Большую часть опухолей забрюшинного пространства составляют саркомы, лимфомы и различные опухоли эпителиального происхождения (почки, надпочечника, поджелудочной железы). Ввиду большого количества жировой клетчатки и относительно малого количества жизненно важных органов клиническая симптоматика проявляется, как правило, при достижении опухолью больших размеров. При выявлении крупной опухоли забрюшинного пространства часто возникают сомнения в ее генезе, знание которого важно для определения лечебной тактики. Так, под маской опухоли забрюшинного пространства может скрываться опухоль почки. В случае, когда МСКТ не дает достоверных данных о связи опухоли с почкой, может встать вопрос о необходимости биопсии новообразования. При решении этого вопроса стоит учитывать рентгенологические характеристики опухоли (при подозрении на липосаркому и лейомиосаркому), а также клинические проявления и данные лабораторных методов исследования (при подозрении на опухоль лимфогенного характера).

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Roggen J.F., Hogendoorn P.C. Soft tissue tumours of the retroperitoneum. *Sarcoma* 2000;4:17–26.
2. Dirk C. Strauss, Andrew J. Hayes, J. Meirion Thomas. Retroperitoneal tumours: review of management. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93(4):275–80.
3. Clark M.A., Fisher C., Judson I., Thomas J.M. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;353:701–11.
4. Hueman M.T., Herman J.M., Ahuja N. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008;88:583–97.
5. Neuhaus S.J., Barry P., Clark M.A. et al. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg* 2005;92:246–52.
6. Strauss D.C., Hayes A.J., Thway K. et al. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2010;97:698–706.
7. Hoeber I., Spillane A.J., Fisher C., Thomas J.M. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann Surg Oncol* 2001;8:80–7.
8. Strauss D.C., Qureshi Y.A., Hayes A.J. et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol* 2010;102:523–9.
9. American Cancer Society. Non-Hodgkin lymphoma detailed guide. 2013; p. 4–27.
10. American Cancer Society. Hodgkin lymphoma detailed guide. 2013; p. 2–17.
11. Grajo J.R., Kayton M.L., Steffensen T.S. et al. Presentation of ileal Burkitt lymphoma in children. *J Radiol Case Rep* 2012;6(8):27–38.
12. Hughes M.J., Thomas J.M., Fisher C., Moskovic E.C. Imaging features of retroperitoneal and pelvic schwannomas. *Clin Radiol* 2005;60:886–93.

Неинтервенционные исследования депо-форм аналогов ЛГРГ при раке предстательной железы в рутинной клинической практике. Старт наблюдательной программы по оценке применения препарата Элигард 45 мг в России

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Сергеевна Маркова, mark-an1@yandex.ru

Открытые наблюдательные исследования позволяют дать объективную оценку лечению в повседневной клинической практике, что является важным как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. С целью описания российского опыта использования препарата Элигард 45 мг в лечении распространенного рака предстательной железы (РПЖ) в рутинной клинической практике в 2013 г. было начато многоцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование EQUILIBRIUM. Всего в программу включены 623 пациента с различными стадиями и предшествующим лечением РПЖ. Средний возраст больных составил $68,9 \pm 8,55$ года, средний уровень простатспецифического антигена (ПСА) у них был равен $42,2$ нг/мл, средний уровень тестостерона — 89 нг/дл. При этом концентрация тестостерона перед началом терапии определялась только у 1/3 пациентов. На момент включения в программу пациенты имели достаточно высокий уровень качества жизни по данным опросника EQ-5D-5L — среднее значение индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хорошее состояние здоровья). Большинство пациентов в рамках исследования получали гормональную терапию Элигардом 45 мг по поводу местно-распространенного РПЖ, и лишь у 15,89 % больных определялись отдаленные метастазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наблюдательные исследования, кастрационная терапия, гормональная терапия, уровень простатспецифического антигена, уровень тестостерона, лютеинизирующий гормон релизинг-гормона, депо-формы аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона, лейпрорелина ацетат, Элигард 45 мг

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-1-68-72

Noninterventional studies of depot formulations of LHRH analogues for prostate cancer in routine clinical practice. The launch of an observational program to assess the use of Eligard 45 mg in Russia

V.B. Matveev, A.S. Markova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Open-label observational studies can objectively assess treatment in routine clinical practice, which is important from both the scientific and pharmacoeconomical points of view. In 2013, a multicenter open-label prospective observational EQUILIBRIUM study was initiated to describe the Russian experience with Eligard 45 mg used to treat disseminated prostate cancer (PC) in routine clinical practice. A total of 623 patients who had different stages of PC and had been previously treated for this condition were included in the program. The mean age of the patients was 68.9 ± 8.55 years; their mean level of prostate-specific antigen was equal to 42.2 ng/ml and that of testosterone was 89 ng/dl. At the same time, pretreatment testosterone concentrations were measured in only one third of the patients. When included in the program, the patients had a rather high quality of life as evidenced by the EQ-5D-5L questionnaire: its mean index was 0.84 ± 0.18 scores (complete well-being was taken as 1); the mean visual analogue scale health status scores were 75.15 ± 16.5 mm (0, worst health; 100, best health). During the study, most patients received hormone therapy with Eligard 45 for locally advanced PC and distant metastases were detectable in only 15.89 % of the patients.

Key words: prostate cancer; observational studies; castration therapy; hormone therapy; prostate-specific antigen level; testosterone level; luteinizing hormone-releasing hormone; depot formulations of luteinizing hormone-releasing hormone; leuprorelin acetate; Eligard 45 mg

Гормональная терапия (ГТ) аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) при распространенном раке предстательной железы (РПЖ) чаще всего проводится в течение нескольких лет. Сегодня, когда выбор аналогов ЛГРГ достаточно широк, а на замену

ежедневным подкожным инъекциям пришли депо-формы аналогов ЛГРГ, позволяющие делать инъекции не чаще 1 раза в месяц, безусловный интерес представляют особенности выбора врачом аналога ЛГРГ и режима его введения, а также отбор пациентов для проведения ГТ.

Наблюдательные, или неинтервенционные, исследования позволяют дать объективную оценку лечению в рутинной клинической практике, что, несомненно, важно как с научной, так и с фармакоэкономической точки зрения. Для нашей страны это несколько новый вид исследовательской работы, который стал получать распространение лишь в последние несколько лет [1]. Мониторинг в условиях реальной клинической практики дает возможность не только проанализировать характер и объем лечения, но и расширить круг сведений о его отдаленных результатах, спектре и частоте нежелательных явлений. Кроме того, на практике наблюдается влияние человеческого и различных социальных факторов, не учитываемых при проведении рандомизированных клинических исследований, которые имеют четкий протокол действий. В Директиве Парламента и Совета ЕС 2001/20/ЕС от 4 апреля 2001 г. дается следующее определение данному виду исследований: «Неинтервенционные исследования — это такие исследования, в которых лекарственное (-ые) средство (-а) назначается (-ются) обычным способом в соответствии с условиями, изложенными в разрешении на рыночную реализацию. Вопрос об «отнесении» пациента к конкретной стратегии лечения не решается заранее в протоколе исследования. Данный вопрос решается в соответствии с существующей практикой, и назначение препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование. Никакие другие процедуры диагностики или мониторинга для пациентов не применяются, а для анализа собранных данных используются эпидемиологические методы» [2].

Как видно из представленного выше определения, проводимые в рамках разрешенной терапии наблюдательные программы призваны лишь фиксировать применяемое лечение с последующим анализом полученных данных стандартными методами описательной статистики. При этом исключается какое-либо влияние исследователя на выбор схемы лечения. Также наблюдательные программы, безусловно, интересны с точки зрения объективной оценки реальной популяции пациентов, получающих то или иное лечение.

По результатам наблюдательного исследования ELIRE, оценивавшего роль 3- и 6-месячных депо-форм аналогов ЛГРГ в лечении распространенного гормонозависимого РПЖ, основными мотивами для назначения ГТ являлись высокий уровень простатспецифического антигена (ПСА) и наличие метастазов. Выбор 3- или 6-месячной депо-формы аналога ЛГРГ зависел от возраста (27,2 % против 44,0 %), наличия беспокойства у пациента о ходе лечения (27,2 % против 16,8 %) и его предпочтений (3,2 % против 18,4 %). Пациенты, получавшие 6-месячные депо-формы, как правило, были старше, более комплаентны и имели более спокойное отношение к своему заболеванию. Приемлемая периодичность обследований явилась критерием вы-

бора 3-месячной депо-формы аналогов ЛГРГ, в то время как преимуществом для назначения 6-месячной депо-формы стали более длительный интервал между обследованиями и возможность для пациента не беспокоиться о своем заболевании в течение 6 мес [3].

О том, какой режим введения аналога ЛГРГ предпочитают пациенты и чем объясняется этот выбор, более подробно рассказывается в работе F. Montorsi и соавт. [4]. По данным опроса 402 пациентов из разных стран Европы, получавших ГТ аналогами ЛГРГ по поводу распространенного РПЖ, большинство пациентов (70 %) получали 3-месячные депо-формы, 21 % пациентов — 6-месячные депо-формы и 9 % — 1-месячные депо-формы аналогов ЛГРГ. Независимо от текущего режима введения аналога ЛГРГ большинство мужчин (60 %) выбрали полугодовые интервалы между инъекциями препарата (Франция — 68 %, Германия — 63 %, Италия — 67 %, Польша — 44 %; Испания — 71 %); 91 % опрошенных пациентов, уже получающих 6-месячные депо-формы, предпочли эту схему 1- и 3-месячным интервалам. К преимуществам 6-месячных депо-форм были отнесены удобство режима введения и ассоциированное с этим улучшение качества жизни, а также меньшее количество инъекций. Примерно 1/3 (36 %) пациентов считали оптимальными 3-месячные интервалы введения препарата, основываясь на совете врача, нежелании менять привычный режим лечения, мнении о предпочтительности данной схемы или желании сохранить чувство уверенности в безопасности и эффективности терапии. Также 1/3 (32 %) пациентов не знали о возможности изменения интервалов введения препарата, а 41 % — не обсуждали с врачом периодичность лечения, несмотря на то что 77 % опрошенных считали этот аспект важным. Таким образом, депо-формы аналогов ЛГРГ длительностью 3 и 6 мес пользуются наибольшей популярностью среди пациентов по сравнению с ежемесячными инъекциями. Большинство мужчин считают более удобными 6-месячные депо-формы препаратов, хотя пока еще значительная часть (32 %) пациентов не участвует в выборе схемы введения препарата по тем или иным причинам.

Одним из активно используемых в клинической практике агонистов ЛГРГ является Элигард (Astellas), который представляет собой депо-форму лейпрорелина ацетата, использующую специальную запатентованную систему постепенного высвобождения действующего вещества Атригель. В России с 2009 г. доступны 3 депо-формы препарата Элигард для подкожного введения различной длительности действия: 1 мес (7,5 мг), 3 мес (22,5 мг) и 6 мес (45 мг). Все 3 дозировки показали одинаковую эффективность в отношении снижения уровня тестостерона, сопоставимую с хирургической кастрацией, в нескольких крупных клинических исследованиях [5–7].

Наблюдательные программы по оценке результатов лечения препаратом Элигард в рутинной клинической практике уже проводились в ряде европейских стран [7, 8]. Примером проспективного неинтервенционного исследования препарата Элигард может быть работа Ulf W. Tunn и соавт., в которой оценивалась эффективность и безопасность 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард 45 мг) в рутинной клинической практике в Германии [9]. В исследовании участвовали 1273 пациента с распространенным РПЖ. Было показано, что значимое снижение уровней ПСА и тестостерона, сопоставимое с результатами клинических исследований, может быть достигнуто при использовании 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата и в рутинной клинической практике. Средний уровень ПСА и тестостерона снизился на 96 % (с 11,6 до 0,5 нг/мл) и 90 % (с 89 до 9 нг/дл) через 12 мес лечения препаратом Элигард 45 мг. Длительный период действия являлся главным аргументом для практикующих врачей при назначении 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата, что может быть особенно удобно для пациентов, которые не имеют возможности часто посещать клинику.

В 2014 г. были опубликованы результаты еще одного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности 1- и 3-месячных депо-форм препарата Элигард в рутинной клинической практике в Бельгии (MANTRA), включавшего 247 больных РПЖ [10]. В этой работе также было подтверждено, что 1- и 3-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата эффективно снижают уровень ПСА и тестостерона в рутинной клинической практике. Через 6 мес после первого введения депо-формы лейпрорелина ацетата длительностью 1 или 3 мес средний уровень ПСА снижался на 95 % (с 12 до 0,6 нг/мл), а уровень тестостерона на 94 % (с 360 до 20 нг/дл). Что касается безопасности и переносимости данных депо-форм лейпрорелина ацетата, было показано, что меньшее число больных испытывали побочные эффекты, связанные с лечением, в рутинной клинической практике по сравнению с результатами клинических исследований [5, 6].

В России недавно стартовала первая проспективная многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности и безопасности применения 6-месячной депо-формы препарата Элигард 45 мг у больных распространенным РПЖ в рутинной клинической практике. Согласно протоколу исследования в программе предполагалось участие около 75 онкоурологов и 750 пациентов на территории РФ. Объектом исследования являются больные гормонозависимым РПЖ независимо от предшествующего лечения и стадии заболевания, получающие в качестве основной терапии Элигард 45 мг. Решение врача о назначении ГТ Элигардом 45 мг предшествовало включению

пациента в данную наблюдательную программу. Проведение ГТ планируется в течение 24 мес, т. е. за время наблюдения каждый пациент получит 4 инъекции препарата Элигард 45 мг, посещая врача каждые 6 мес. Первичными конечными точками исследования являются изменения уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови через 12 мес и 24 мес лечения.

В настоящий момент в исследование включено 623 пациента (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 69 (от 46 до 96) лет. По результатам заполнения опросника оценки качества жизни EQ-5D-5L на момент включения в программу среднее значение его индекса составило $0,84 \pm 0,18$ балла (состояние полного здоровья принято за 1), среднее значение оценки состояния здоровья по визуальной шкале — $75,15 \pm 16,5$ мм (0 — самое плохое, 100 — самое хоро-

Таблица 1. Исходные характеристики больных РПЖ ($n = 623$), включенных в исследование (по протоколу ELI-RUS-001)

Исходные данные	Среднее значение (минимум – максимум)	Медиана (Q25–Q75)
Возраст, лет	69 (46–96)	68 (63–75)
Исходный уровень ПСА, нг/мл	42,2 (0–2152)	8,7 (2,6–25,5)
Исходный уровень тестостерона, нг/дл	89 (0,07–925)	17,2 (5,7–49,0)
Классификация TNM	Число больных (%)	
Категория T:		
T1	44 (7,06)	
T2	210 (33,71)	
T3	308 (49,44)	
T4	32 (5,14)	
Tx	4 (0,64)	
Категория N:		
N0	298 (47,83)	
N+	69 (11,08)	
Nx	231 (37,08)	
Категория M:		
M0	431 (69,18)	
M1	99 (15,89)	
Mx	68 (10,92)	
Нет данных	25 (4,01)	
Предшествующее лечение	Число больных (%)	
Радикальная простатэктомия	112 (18)	
Лучевая терапия	74 (11,9)	
ГТ*	216 (34,7)	
Неизвестно	221 (35,5)	
Всего	623 (100)	

* ГТ как самостоятельный метод лечения (без предшествующего радикального лечения).

Таблица 2. Структура первичного назначения ГТ

Предшествующая терапия	Число больных (%)
Кастрационная терапия	351 (88,4)
Золадекс	151 (38,0)
Элигард (всего)	106 (26,7)
Элигард 7,5 мг	42 (10,6)
Элигард 22,5 мг	59 (14,9)
Элигард (дозировка не указана)	5 (1,3)
Бусерелин	47 (11,8)
Диферелин	38 (9,6)
Люкрин депо	5 (1,3)
Фирмагон	4 (1,0)
Последовательное использование аналогов ЛГРГ*	14 (4,0)
МАБ*	43 (12,3)
Монотерапия антиандрогенами	61 (15,4)
Всего	397 (100)

* Среди получавших кастрационную терапию.

шее состояние здоровья) [8]. Оценка распределения ответов по 5 базовым разделам опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) показала, что 75 % пациентов сообщали об отсутствии или наличии лишь незначительного нарушения качества жизни. Биопсия предстательной железы с целью верификации диагноза выполнялась в 95,8 % случаев. Наиболее часто встречались опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 7 (в 30,7 % случаев). Баллы по шкале Глисона ≥ 8 определялись у 149 пациентов (23,9 %) пациентов. На момент включения в исследование средний уровень ПСА составил 42,2 нг/мл, средний уровень тестостерона – 89 нг/дл. Измерение уровня тестостерона перед началом терапии проводилось только у 1/3 пациентов. В зарубежных наблюдательных программах также констатируется низкий уровень мониторинга тестостерона, что,

конечно, идет вразрез с международными рекомендациями [9, 10].

При рассмотрении структуры предшествующего лечения ГТ до включения в наблюдательную программу получали 397 пациентов, из которых 216 получали только ГТ, а 181 – в комбинации с локальным лечением. Большинству пациентов проводили кастрационную терапию различными аналогами ЛГРГ (табл. 2). В 15,4 % случаев использовали режим монотерапии стероидными и нестероидными антиандрогенами. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) назначалась в среднем каждому 10-му пациенту. Переход на другой аналог ЛГРГ осуществлялся только у 4,0 % пациентов, получавших кастрационную терапию. Элигард как предшествующую терапию получали 26,7 % больных, половине из которых назначалась 3-месячная депо-форма этого препарата.

В большинстве случаев ГТ исследуемым препаратом Элигард 45 мг проводилась по поводу местнораспространенного РПЖ, отдаленные метастазы определялись лишь у 15,89 % больных (табл. 1). Предпочтение отдавалось монотерапии Элигардом 45 мг. Только 9,3 % пациентов получали комбинированную ГТ. Одновременно с препаратом исследования назначались бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат и золедроновая кислота. В рамках МАБ бикалутамид использовали почти в 2 раза чаще флутамида. В настоящее время пациенты продолжают лечение в рамках наблюдательной программы. Уже скоро будут получены первые промежуточные результаты исследования.

Таким образом, неинтервенционные исследования являются новым и перспективным направлением научно-исследовательской работы и представляют интерес с практической точки зрения. Исследования депо-форм аналогов ЛГРГ в рутинной клинической практике показали большую востребованность депо-форм длительностью 3 и 6 мес, преимущественно за счет более удобных интервалов обследования по сравнению с 1-месячными депо-формами. Реже стала использоваться МАБ, но по-прежнему популярной среди врачей остается монотерапия антиандрогенами. На практике, вопреки клиническим рекомендациям, основным критерием эффективности ГТ остается снижение уровня ПСА, но не тестостерона, который определяется только у 1/3 пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольская Е.А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов. Качественная клиническая практика 2011;1:19–24.

[Volskaya E.A. The essentials of good clinical practice for non-interventional drug studies. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice 2011;1:19–24. (In Russ.).]

2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member

States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

3. Ouzaid I., Roupret M. The role of a 6-month depot form of hormone therapy in the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: results from the 'ELIRE' observational study. *Prog Urol* 2011;21:866–74.
4. Montorsi F., Tomlinson P. Which luteinising hormone-releasing hormone agonist injection schedule do men with prostate cancer prefer? Results of a European patient survey. *Eur Urol* (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.055>
5. Perez-Marrero R., Chu F.M., Gleason D. et al. A six-month, open-label study assessing

a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902–14.

6. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K. et al. A clinical study of 22.5 mg. LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199–203.
7. Crawford E.D., Sartor O., Chu F. et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533–6.
8. Herdman M., Gudex C., Lloyd A. et al. Development and preliminary testing of the

new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research* 2011;20(10):1727–36.

9. Tunn Ulf W. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011. <http://www.biomedcentral.com/1471-2490/11/15>
10. Braeckman J., Michielsen D. Efficacy and tolerability of 1- and 3-month leuprorelin acetate depot formulations (Eligard®/Depo-Eligard®) for advanced prostate cancer in daily practice: a Belgian prospective non-interventional study. *Arch Med Sci* 2014;10(3):477–483.