

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

**Диагностика рака
предстательной железы.
Выявить нельзя
пропустить**

**Таргетные биопсии
предстательной железы –
пришло ли время?**

**Брахитерапия РПЖ:
современный взгляд на
показания и эффективность**

ТЕМА НОМЕРА:

**БЕРКУТ М.В.: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РПЖ: ПО
СЛЕДАМ КОНГРЕССОВ EAU, ASCO, ESMO**



Etta

ПОРТАТИВНЫЙ АНАЛИЗАТОР «ЭТТА АМП-01»

Создан для дома, точен как лаборатория!



ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ МОЧИ

- > Используется для проведения экспресс-анализа проб мочи
- > Построен на современных фотоэлектрических и микропроцессорных технологиях

ОПИСАНИЕ



- Доказано соответствие лабораторному оборудованию
- Результат за 60 секунд
- Доступна вся история анализов
- Результаты легко отправить врачу через любой мессенджер или электронную почту
- Компактен, помещается в карман, легко взять в дорогу
- Не нужно использовать специальные приспособления для сбора мочи у младенцев

11 исследуемых параметров

1. Глюкоза (GLU)
2. Билирубин (BIL)
3. Относительная плотность (SG)
4. pH (PH)
5. Кетоновые тела (KET)
6. Скрытая кровь (BLD)
7. Белок (PRO)
8. Уробилиноген (URO)
9. Нитриты (NIT)
10. Лейкоциты (LEU)
11. Аскорбиновая кислота (VC)



КАК ПРИОБРЕСТИ

Телефон для заказа: **+7 (926) 017-52-14**
info@ettagroup.ru

Приложение ЭТТА доступно для iOS и Android:





Тема номера:

- » Перспективы лечения метастатического РПЖ:
по следам конгрессов EAU, ASCO, ESMO..... 2

- » Диагностика рака предстательной железы:
выявить нельзя пропустить 6
- » Современная диагностика рака ПЖ.
Точность или неопределенность? 11
- » Таргетные биопсии ПЖ. Пришло ли время? 20
- » Варианты морфологической оценки образцов рака ПЖ у мужчин
молодого (до 50 лет) возраста 25
- » Отбор пациентов для различных методов хирургического
лечения рака предстательной железы 29
- » Брахитерапия рака ПЖ: современный взгляд на показания
и эффективность..... 41
- » Осложнения радикальной простатэктомии 49
- » Раннее удаление уретрального катетера после ЛРПЭ: за и против 55

Перспективы лечения метастатического РПЖ: по следам конгрессов EAU, ASCO, ESMO



М.В. Беркут
К.м.н., уролог, онколог, отделение онкоурологии НМИЦ онкологии
Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

С докладом об актуальных вариантах подхода к лечению метастатического рака предстательной железы выступила в ходе онкомитинга «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» к. м. н., уролог, онколог (отделение онкоурологии НМИЦ онкологии Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург) Мария Викторовна Беркут

При прогрессировании РПЖ, включая появление метастазов, пациенты испытывают дополнительные проблемы, касающиеся сохранения качества жизни. Более 50% пациентов с распространенным раком предстательной железы и лиц, осуществляющих уход за ними, сталкиваются со снижением способности придерживаться привычного образа жизни и вынуждены заниматься коррекцией побочных эффектов, связанных с лечением. Среди них – общая слабость, симптомы со стороны мочевыводящих путей, общая слабость, боли в костях, нарушения сексуальной функции, депрессия, тревожность, снижение аппетита и так далее.

При этом не везде в мире одновременно происходит принятие новых препаратов и новых схем лечения. Как было озвучено на недавнем **онкологическом конгрессе в Женеве**, если бы ратификация происходила одновременно, можно было бы избежать 20% случаев смерти от рака, или 1,5 млн смертей во всем мире ежегодно. В частности, в пример приводились препараты **Пембразлизумаб** и **Энзалутамиб**. В России одобрение применения последнего произошло с четырехлетней задержкой, по сравнению со многими другими странами мира, — в 2016 году.

На конгрессе *Европейской ассоциации урологов (EAU)* было продемонстрировано исследование Castro и соавторов. Оно показывает, что при лечении метастатического кастрационно-резистентного РПЖ назначаются, как правило, химиотерапия, затем — новые антиандрогены, а в последующих линиях — применение новых технологий. Долгое время назначения зачастую производились на основании достаточно старых исследований, к примеру, работ начала 2010-х годов. Однако те пациенты, которые сейчас приходят на стадии кастрационно-резистентного метастатического РПЖ, отличаются от пациентов 10–15 лет назад: нынешние больные в первой линии терапии уже получили новые антиандрогены, а также сочетание гормональной терапии и химиотерапии. Таким образом, **первое направление – поиск оптимальной последовательности назначения линий лекарственной терапии.**

Этот факт подтверждается исследованием *GETUG15*, в котором продемонстрировано, что уровень интенсивности снижения ПСА на фоне назначения *Доцетаксела* выше у тех пациентов, которые не получали Доцетаксел в первой линии метастатического процесса, — 45% против 14%. Также не стоит забывать о прецизионной терапии метастатического процесса – в частности, сейчас уже есть средства анализа генетических мутаций в генах репарации ДНК и наличия герминальных липосоматических мутаций для назначения таких препаратов, как *Олапариб*. При этом в генетических исследованиях порядка 30–32% материала, который поступает на первичный анализ, не подходит для его проведения. Таким образом, около трети пациентов теряют возможность назначения прецизионной терапии. Следовательно, по возможности следует забирать у пациентов более качественный первичный материал.

На собрании *Американского общества клинической онкологии (ASCO)* также отмечено, что сегодня доступно множество различных препаратов, и в какой последовательности лучше их назначать, определить сегодня сложно. При исследовании около 3 тыс. случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ со средним возрастом пациентов 71 год на первой линии лечения метастатического процесса в 89% случаев пациенты получали изолированную гормональную терапию. В меньшем количестве процентов — ■

Абиратерон, антиандрогены, и еще в меньшем — Доцетаксел. Пациенты, которые в последующем получили одну и более линий терапии, составляют порядка 48%, две и более линий — около 20%.

Второе направление в лечении метастатического РПЖ — *триплетная терапия вместо дуплетной*. В исследовании **ARASENS**, освещенном на **конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)**, рассматривалась комбинация сочетаний **Даролутамида с Доцетакселом** (шесть циклов) и стандартной гормональной терапией против плацебо с Доцетакселом (шесть циклов) и стандартной гормональной терапией. У пациентов, число которых составляло около 1300, почти в 80% случаев были выявлены костные метастазы, а в 18% случаев — висцеральные метастазы. Оценивалась медиана общей выживаемости. В группе с Даролутамидом она достигнута не была, а в группе с плацебо составила 48 месяцев, при этом риск развития летального исхода от прогрессирования РПЖ составил 32%. Кроме того, назначение Даролутамида позволило увеличить срок до наступления кастрационно-резистентного РПЖ до 60%. При оценке выраженности серьезных нежелательных явлений третьей и пятой степени разницы между комбинациями с Даролутамидом и плацебо получено не было.

На **конгрессе ESMO** осенью 2022 года также был представлен подгрупповой анализ в исследованиях по триплетной терапии, чтобы выявить категории пациентов, которые лучше отвечают на нее по достижении неопределяемой точки ПСА. Например, в исследовании **PEACE-1** точкой отсчета было выбрано снижение ПСА до 0,2 нг/мл в течение восьми недель такой терапии. Установлено, что вне зависимости от добавления Абиратерона в данной подгруппе, если ПСА снижался меньше этого уровня в подгруппе пациентов, медиана общей выживаемости достигнута не была. Если уровень ПСА находился выше этой отметки, медиана общей выживаемости в подгруппах была сопоставима. В исследовании **ARASENS** пациенты, у которых был определен более высокий уровень ПСА, заведомо имели худшую выживаемость без прогрессирования. Несмотря на то, что медиана выживаемости достигнута не была, риск развития летального исхода сократился на 53%. Похожие результаты показало исследование **TITAN**, в котором снижение ПСА до 0,2 нг/мл, достигнутое за определенный промежуток времени, коррелировало с более продолжительной общей выживаемостью. В

совокупности это показывает, что сегодня недостаточно знаний в той области, какие именно пациенты будут лучше отвечать на дуплетную и триплетную терапию, и у кого будут достигнуты лучшие результаты в случае комбинации с новыми антиандрогенами.

Третье направление исследований, которые сейчас проходят, — использование радиолигандов в системной терапии метастатического РПЖ, например *лютеция-177*. Сегодня применение тераностики и радиолигандов происходит на всех этапах лечения РПЖ. В ближайшие несколько лет мировое врачебное сообщество ожидает публикации исследований второй и третьей фазы.

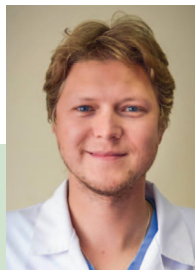
В частности, исследование *TheraP* сравнивало применение *Кабазитаксела* и *лютеция (Lu-PSMA)* у пациентов, которые на предшествующих линиях получали Доцетаксел или новые антиандрогены. Было включено 200 мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. В качестве первой объективной точки рассматривалось снижение уровня ПСА. В подгруппе пациентов, получавших Lu-PSMA, уровень интенсивности снижения ПСА составил 66% против 37% в группе использования Кабазитаксела. При наблюдении за пациентами в течение одного года по уровню прогрессирования заболевания в подгруппе использования Lu-PSMA события составили 19% против 3% в подгруппе Кабазитаксела.

Также в этом году анонсировано исследование *ENZA-P*, оценивающее комбинацию *Энзалутамида* с *лютецием* против изолированного назначения Энзалутамида при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ. ■

Подготовила Шадеркина В.А., научный редактор Uroweb.ru
Смотреть видео можно тут:



Диагностика рака предстательной железы: выявить нельзя пропустить



В.Д. Яковлев
К.м.н., уролог, онколог отделения онкоурологии ПСПбГМУ
им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

На онкомитинге «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» о современных методах диагностики заболевания рассказал Владислав Дмитриевич Яковлев, к.м.н., уролог, онколог отделения онкоурологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Всвоевременной и современной диагностике рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время наиболее остро продолжается обсуждение ряда вопросов.

Гипердиагностика РПЖ – клинически значимый или нет?

Первый из них — гипердиагностика. Известно, что только у одного из четырех пациентов с повышением уровня ПСА будет выявлен рак предстательной железы, из них в половине случаев это будет клинически незначимый рак. Диагностика сопровождается не всегда безопасной, но абсолютно всегда вызывающей тревогу и страх у пациентов процедуры – биопсии предстательной железы. Спорный вопрос – больше должно быть этих биопсий или меньше? Много разговоров ведется о терминах «клинически значимый» и «клинически незначимый» рак. Однако сказать, какой он именно, можно только после выполнения биопсии предстательной железы, именно ее результат будет влиять на тактику.

«Золотым стандартом» в проведении дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы и выявления РПЖ остается мультифокальная биопсия предстательной железы. Дополнительными инструментами

диагностики являются онкомаркеры, калькуляторы риска, а также методы визуализации (мультипараметрическая МРТ – мпМРТ).

Европейская ассоциация урологов (ЕАУ) рекомендует применять все эти инструменты. Поводом для их применения является уточнение показаний к проведению как первичной, так и повторной биопсии. Это крайне актуально, поскольку много первичных биопсий оказываются отрицательными.

Эволюция онкомаркеров

Уже не первый год используется термин «эволюция онкомаркеров». Несмотря на то, что ведущим маркером с 1980 года является ПСА, в начале XXI века появились и нашли свое применение такие маркеры, как РСА3 и индекс здоровья предстательной железы. За последние годы появились новые маркеры, роль которых еще не до конца изучена и уточнена, непонятно, как и где их рационально и безопасно для пациента применять, насколько их введение в практику является экономически целесообразным и выгодным, и самое главное – как они повлияют на тактику в отношении пациента. Стремительно набирают обороты генетические методы диагностики, без которых уже нельзя представить диагностику РПЖ, однако введение в практику таких методов делает эту диагностику значительно дороже.

РСА3, одобренный в 2012 году, используется для уточнения показаний к выполнению повторной биопсии. Основан на анализе мочи, хорошо исключает рак при выбранном пороге 20–25 единиц, а риск пропустить рак при таком пороге составляет 10%. Согласно исследованиям, РСА3 способствует сокращению числа биопсий до 44%.

PHI — Индекс здоровья предстательной железы, расчетный показатель с использованием оценки фракций ПСА, причем не только общих и свободных, но и (-2)proPSA. Также одобрен в 2012 году, имеет хорошие данные по исключению рака и сокращению числа биопсий, однако тенденция последних лет — использование этого показателя все чаще для уточнения показаний для выполнения повторных биопсий ПЖ. ■

Данные по этим двум маркерам, согласно исследованиям последних десяти-летий, сопоставимы.

Ретроспективный анализ биопсий

Владислав Дмитриевич рассказал о собственном исследовании на основании ретроспективного анализа биопсий.

Целью исследования была попытка снизить число биопсий и вероятность пропуска клинически значимых форм РПЖ на основании РН1. Закономерно, что те пациенты, у которых не был выявлен РПЖ, соответствовали более низким значениям РН1, а те пациенты, у которых он был выявлен, соответствовали уровню РН1 больше 30.

Однако в группе РПЖ оказались пациенты и с низким индексом. Чем же отличались друг от друга такие пациенты? В целом группа была очень однородна, однако статистически значимое различие получил такой показатель, как плотность ПСА. В рекомендациях последних лет четко видны важность фактора плотности ПСА при диагностике РПЖ и уточнении показаний к выполнению биопсии.

По словам Владислава Дмитриевича, современные тенденции в ранней диагностике рака предстательной железы состоят в том, что используется не какой-то один, а несколько показателей – не только лабораторные, но и клинические характеристики. Это позволяет получать новое и очень перспективное поколение инструментов, которые прогнозируют выявление РПЖ, сокращают число «ненужных» биопсий, а также коррелируют с агрессивностью и клинической стадией, в том числе со шкалой GS. Это имеет большое влияние для определения дальнейшей тактики лечения.

Калькуляторы риска и другие системы оценки

Калькуляторы риска представляют собой онлайн-инструменты, основанные на популяционных исследованиях и обычно названы по первым буквам этих



исследований, например ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). Калькуляторы риска используются при уточнении показаний как для первичной, так и для повторной биопсий. Они учитывают уровень ПСА, результаты пальцевого ректального исследования, объем предстательной железы, семейный анамнез, расу и биопсию в анамнезе, если речь идет о повторных биопсиях.

Также следует обратить внимание на такие дополнительные инструменты, как 4К-калликреиновая панель, а также панели SelectMDx, ConfirmMDx и другие многокомпонентные системы оценки.

Нельзя обойти стороной и систему визуализации опухолевого очага. Из рекомендаций Европейской ассоциации урологов видно, что МРТ стоит выполнять перед проведением биопсии ПЖ абсолютно во всех случаях, однако место этой МРТ в диагностике не до конца определено и требует тесного междисциплинарного сотрудничества.

Сегодня основные проблемы методов визуализации — это субъективность и вариабельность. Если выполнять биопсию только лишь по результатам МРТ, при индексе подозрительности, на котором строится оценка по шкале PI-RADS, можно пропустить до 40–60% клинически значимых форм РПЖ. Зачастую четыре разных специалиста дадут одну и ту же оценку по шкале PI-RADS только в 46% случаев.

Осложнения биопсии

В структуре осложнений биопсии ПЖ за последние годы не отмечается особых изменений. Стоит отметить значимость инфекционных осложнений, интерес к которым объясним с учетом появления резистентности к антибактериальным препаратам. На фоне этого крайне важным является значительно меньшее число таких осложнений после трансперинеальной биопсии, выполнение которой однозначно становится стандартом во многих центрах и рекомендовано профессиональными сообществами. ■

В современных стратегиях профилактики инфекционных осложнений присутствуют:

- местная санация прямой кишки повидон-йодом;
- применение фосфомицина;
- назначение антибактериальной терапии на основе посева мочи и посева кала.

Владислав Дмитриевич отметил, что преимущества и недостатки есть абсолютно у любого маркера и любого метода. Хорошо, когда эти инструменты суммируются и превращаются в систему, дополняя друг друга. В ожидании результатов исследования с использованием более сложных систем и моделей диагностики, которые включают в себя много факторов, нужно стараться использовать уже доказанные, хотя бы двух-, трехкомпонентные модели, применять положительно зарекомендовавшие себя подходы и методы профилактики осложнений.

Нельзя не отметить важность тесного и открытого сотрудничества между урологом, морфологом, лучевым диагностом, лабораторией и УЗИ-специалистом для избежания избыточных биопсий и пропуска клинически значимых случаев рака. ■

*Подготовила Болдырева Ю.Г.
Смотреть видео можно тут:*



Современная диагностика рака ПЖ. Точность или неопределенность?



К.А. Ширанов
Уролог, отделение онкоурологии N2, МБУЗ КДЦ «Здоровье»,
Ростов-на-Дону

На онкомитинге «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» Кирилл Александрович Ширанов, уролог из отделения онкоурологии №2 МБУЗ КДЦ «Здоровье» (Ростов-на-Дону), рассказал о современных возможностях диагностики и стадирования этого заболевания.

Основными вехами в диагностике рака предстательной железы (РПЖ) считаются:

- 1853 — J. Adams, хирург из Лондона, описал первый случай РПЖ, подтвержденный гистологическим исследованием. Заболевание считалось крайне редким.
- 1974 — описаны первые изображения ПЖ при ТРУЗИ (Watanade и соавт.).
- 1980 — разработана насадка для биопсии, появился датчик 7 МГц.
- 1981 — промежностная биопсия под контролем УЗИ.
- 1988 — первый ультразвуковой аппарат для биопсии ПЖ.
- 1989 — создан протокол Hodge для сектантной биопсии ПЖ.
- 1994 — FDA одобрила ПСА для скрининга РПЖ.
- 2011 — первое применение МРТ для выявления подозрительных очагов и последующей прицельной биопсии.

Ширанов К.А. отметил, что проблемы диагностики РПЖ напрямую связаны с эволюцией подходов к лечению. В разное время цели и вопросы диагностики формулировались по-разному:

- 1980-е годы — необходимо выявить рак ПЖ.
- 1990-е годы — необходимо выявить локализованный РПЖ.
- 2000-е годы — а можно ли найти доминантный очаг?
- 2010-е годы — как избежать диагностики клинически незначимого РПЖ и выявить клинически значимый РПЖ? ■

- Последние 5 лет — что делать с микрометастазами РПЖ, которые мы выявляем?

Основные задачи диагностики РПЖ

- Первичное выявление.
- Точное стадирование.
- Определение локализации рецидива.
- Выявление прогрессирования при поздних стадиях (КР РПЖ, метастатический рак).

Основные проблемы диагностики РПЖ

- Гипердиагностика клинически незначимого РПЖ.
- Пропуск клинически значимого РПЖ.

В рекомендациях 2022 года появился особый раздел по клинически значимому РПЖ. Термин «клинически значимый» применяется для разделения РПЖ, который может прогрессировать и приводить к летальному исходу, от других типов рака, которые не несут такого риска. Так, при РПЖ группы ISUP1 экстрапростатическое распространение встречается крайне редко (0,28%), а инвазия в семенные пузырьки или лимфоузлы не описана. Тактика лечения по поводу РПЖ группы ISUP1 определяется после биопсии, а не РПЭ.

Прицельная биопсия повышает точность диагностики, однако ошибки при заборе биоптатов приводят к пропуску агрессивных очагов, особенно когда на биопсии диагностирован только РПЖ группы ISUP1. Существует риск прогрессирования «клинически незначимого» рака до «клинически значимого» при повторной биопсии. В ряде случаев РПЖ группы ISUP2 может не проявляться в течение жизни, и части пациентов с РПЖ промежуточного риска можно рекомендовать активное наблюдение.

Кирилл Александрович отметил, что раздел рекомендаций Европейской ассоциации урологов по диагностике рака ежегодно переписывается в значительной степени.

Актуальные методы диагностики РПЖ

- Пальцевое ректальное исследование
- Лабораторная диагностика
- Генетический анализ
- Ультразвуковое исследование
- Магнитно-резонансная томография
- Остеосцинтиграфия
- Позитронно-эмиссионная томография
- Биопсия ПЖ

Важную роль может играть также **генетический анализ на наследственный РПЖ**. Известно, что есть мутации генов, которые связаны с высоким риском развития рака предстательной железы, однако часто врачи не знают, когда следует проводить анализ, и как полученные данные повлияют на тактику лечения. Следует помнить, что при скрининге ПСА у носителей мутации BRCA1 и BRCA2 выявлено больше клинически значимых опухолей в молодом возрасте, чем в контрольной группе.

В частности, стоит иметь в виду, что генетический анализ показан ряду категорий больных.

- Пациентам с метастатическим РПЖ — генетический анализ на герминальные мутации.
- Больным РПЖ высокого риска при наличии члена семьи, у которого РПЖ диагностирован до 60 лет или который умер от РПЖ.
- Генетический анализ на герминальные мутации показан мужчинам с семейным анамнезом герминальных мутаций высокого риска или отягощенным анамнезом по злокачественным опухолям по одной родственной линии.

Выделяется также **ряд особенностей лабораторной диагностики**.

- Единые международные стандарты относительно измерения не установлены.
- Уровень ПСА относят к «непрерывным» параметрам, то есть чем выше его значение, тем выше вероятность наличия РПЖ. ■

- Активно изучается роль плотности и кинетики ПСА.
- Выявление РПЖ с индексом Глисона выше 7 баллов при низком уровне ПСА не дает возможности установить оптимальный порог для диагностики непальпируемого, но клинически значимого РПЖ.

В числе лабораторных исследований выделяются анализы ***PHI/4K score***:

- РН1 — индекс здоровья предстательной железы (комбинация свободного и общего ПСА и (-2)про-ПСА изоформы (p2ПСА)).
- 4К — тест на четыре калликрейна (свободный, интактный, общий ПСА и калликреин-подобная пептидаза 2(hK2) в сочетании с возрастом, результатом ПРИ и предыдущей биопсии).

Оба анализа превосходят соотношение свободного и общего ПСА в выявлении РПЖ и улучшают прогнозирование клинически значимого РПЖ при уровне ПСА от 2 до 10нг/мл.

Современная ультразвуковая диагностика обладает рядом опций.

- Серошкальный режим — это лишь метод наведения для биопсии, а не диагностики РПЖ.
- Гистосканирование дает противоречивые результаты.
- Концепция мультипараметрического УЗИ — сочетаются соноэластография, УЗИ с контрастным усилением и микроультразвуковые системы с высоким разрешением.
- Совмещение ультразвукового изображения и МРТ.

В настоящее время, по мнению Кирилла Александровича, УЗИ не является достоверным методом диагностики РПЖ (недостаточная положительная прогностическая ценность). Основное его место — прицеливание при биопсии. Возникает вопрос: что делать в малооснащенных клиниках, если нет МРТ, а на УЗИ наблюдаются подозрительные очаги? Вариант действий — рассматривать скорость нарастания и плотность ПСА, не следует забывать и о неацинарной карциноме ПЖ.

Что касается магнитно-резонансной томографии, ***мнМРТ*** обладает высокой чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы

ISUP ≥ 2 (Глисон 6), особенно при размере очага более 10 мм. В Кокрейновском метаанализе, где сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию (≥ 20 точек) в условиях первичной биопсии и при отрицательном результате предыдущей биопсии, общая чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 (Глисон 7 (3+4) и выше) составила 91%. Для РПЖ группы ISUP ≥ 3 (Глисон 7 (3+4) и выше) чувствительность мпМРТ составила 95%.

Рекомендованы *две стратегии выполнения мпМРТ перед биопсией*.

Первая (комбинированная) заключается в комбинированном проведении систематической и прицельной биопсии при выявлении очагов на мпМРТ, а при отсутствии очагов выполняется только систематическая биопсия.

Вторая стратегия («путь МРТ») состоит в использовании мпМРТ в качестве метода, определяющего необходимость биопсии.

Количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ», зависит от порогового значения шкалы PIRADS, принимаемого за положительный результат мпМРТ.

При пороговом значении шкалы PIRADS ≥ 3 баллов можно избежать 30% биопсий, при этом пропуская 11% опухолей группы ISUP ≥ 2 .

При увеличении порога до PIRADS ≥ 4 баллов можно избежать 59% биопсий, при этом пропуская 28% опухолей группы ISUP ≥ 2 .

Следует помнить, что метод МРТ имеет высокую точность только у мужчин с подозрением на РПЖ. Воспроизводимость метода остается недостаточно высокой. Кроме этого, неизвестна точность МРТ после операций на предстательной железе. Также прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы (5-АРИ) может влиять на дискриминационную точность МРТ.

Что делать, когда получен отрицательный результат на биопсии, а на МРТ просматривается наличие очагов? Здесь необходимо помнить о сдвиге степени злокачественности. По словам Кирилла Александровича, заболевания, выявленные после прицельной биопсии, являются менее агрессивными, чем аналогичные, выявленные при систематической биопсии. ■

Достаточно новым видом диагностики является **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ)**: первый коммерческий аппарат был установлен в 1997 году. Основные трассеры — 18F ФДГ (фтордезоксиглюкоза), 11С холин и 68 Ga-ПСМА (2020), 18F-ПСМА (2021).

Метод имеет ограниченную роль в диагностике локализованного РПЖ, кроме ПСМА. Исследования с 18F ФДГ применяются при поражении лимфоузлов при первичном стадировании, но имеют недостаточную точность для принятия уверенного решения. 11С холин в основном применяется при биохимическом рецидиве. Наиболее широкие показания имеет ПСМА.

При стадировании РПЖ: категория Т устанавливается в зависимости от результатов пальпируемости и непальпируемости (ПРИ) опухоли. К настоящему времени не учитываются результаты методов визуализации. ТРУЗИ (трансректальное ультразвуковое исследование) не превосходит по точности ПРИ в прогнозировании нелокализованного РПЖ.

Чувствительность и специфичность МРТ в выявлении экстракапсулярного распространения, инвазии в семенные пузырьки и стадии Т3 составляют 0,57 и 0,91; 0,58 и 0,96; 0,61 и 0,88 соответственно. Повышение мощности до 3Т позволяет улучшить чувствительность в диагностике экстракапсулярного распространения или инвазии в семенные пузырьки, но дополнительная ценность функциональных режимов остается противоречивой.

При изменении критериев групп риска на основании результатов МРТ, а не ПРИ, показатели ВСБР повышаются.

На МРТ **экстрапростатическое распространение и инвазию в семенные пузырьки** оценивают на основании прямых качественных признаков (низкая согласованность между исследователями — 0,41–0,68). Протяженность контакта опухоли с капсулой является количественным параметром, но оптимальный пороговый показатель не установлен. Разработаны многофакторные калькуляторы риска, но их применение ограничено неправильной калибровкой. Учитывая низкую чувствительность в выявлении микроскопической инвазии, МРТ не рекомендуется для стадирования пациентов с РПЖ

низкого риска, но в отдельных случаях ее можно применять для планирования лечения.

При поражении лимфоузлов диффузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить метастазы в нормальных по размеру ЛУ, но ее отрицательный результат не исключает стадии N+. ПЭТ/КТ с холином не имеет необходимой диагностической точности в выявлении метастазов в ЛУ или для отказа от ТЛФЭ. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА превосходит по чувствительности и имеет сопоставимую с мпМРТ специфичность в послеоперационном выявлении метастазов в ЛУ при РПЖ промежуточного и высокого риска. ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности мпМРТ и КТ брюшной полости с контрастным усилением или ПЭТ/КТ с холином, однако пространственное разрешение по-прежнему не позволяет достоверно выявлять метастазы при размере ЛУ до 5 мм. Дополнительное проведение ПЭТ/КТ с ПСМА в исследованиях позволило значительно улучшить точность дискриминации номограмм для прогнозирования риска поражения тазовых ЛУ.

При наличии отдаленных метастазов *остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc* представляет собой стандартный метод визуализации, но ее диагностическая ценность в значительной степени зависит от уровня ПСА, клинической стадии и группы ISUP. Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости превосходят по чувствительности остеосцинтиграфию в выявлении метастазов в кости при РПЖ высокого риска. мпМРТ превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином и остеосцинтиграфию в выявлении метастазов в кости при рутинном выполнении, хотя ПЭТ/КТ обладает самой высокой специфичностью.

По данным перспективного многоцелевого исследования, при РПЖ промежуточного и высокого риска дополнительное поражение ЛУ и костные/висцеральные метастазы выявлены соответственно в 25 и 6% случаев, что привело к изменению тактики у 21% пациентов. Точность ПЭТ/КТ на 27% выше, чем у КТ. На основании результатов ПЭТ/КТ чаще изменялась тактика лечения ($n=41$ и $n=23$), но они были неоднозначными (7% и 23%).

Таким образом, можно заключить, что ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ПСМА и МРТ превосходят по чувствительности в выявлении метастазов в ЛУ и ■

кости все классические методы. При РПЖ высокого риска можно заменить остеосцинтиграфию и КТ органов брюшной полости и малого таза на ПЭТ/КТ при первичном стадировании.

Несмотря на все это, прогноз и оптимальная тактика у больных с выявленными с помощью новых методов метастазами неизвестны. Все рекомендации основаны на данных предыдущих методов исследований. Невозможно уверенно сказать, можно ли проводить местное лечение пациентам с выявленными только на ПЭТ/КТ или МРТ метастазами, и следует ли им назначать системную терапию, или им необходимо провести агрессивное местное лечение и терапию, направленную на метастазы.

При биохимическом рецидиве методы визуализации имеют значение только в том случае, если результаты могут повлиять на тактику лечения и улучшить результаты. Биохимический рецидив после РПЭ или ЛТ предшествует появлению симптоматических метастазов в среднем на 7–8 лет.

Остеосцинтиграфия и КТ имеют низкую диагностическую ценность у бессимптомных пациентов. Вероятность положительного результата остеосцинтиграфии при уровне ПСА менее 7 нг/мл после ЛТ составляет менее 5%. В то же время чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с холином для всех локализаций рецидива составляет 86–89 и 89–93%. ПЭТ/КТ с холином позволяет изменить тактику лечения у 18–48% пациентов с биохимическим рецидивом.

ПЭТ/КТ с флуцикловином намного чаще дает положительный результат, чем стандартные методы визуализации, позволяя выявить метастазы любой локализации (79,7% и 13,9%), рецидив в ложе ПЖ (69,6% и 5,1%) и поражение тазовых ЛУ (38% и 10,1%). ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином, особенно при уровне ПСА менее 1 нг/мл.

В случае местного рецидива после радикальной простатэктомии из-за низкой чувствительности биопсии зоны анастомоза, особенно при уровне ПСА менее 1 нг/мл, спасительная ЛТ проводится без гистологического подтверждения. мПМРТ позволяет выявить местный рецидив в ложе ПЖ, но чувствительность

метода при уровне ПСА менее 0,5 нг/мл остается противоречивой. Значительная часть рецидивов после РПЭ локализуется вне ложа ПЖ даже при низком уровне ПСА.

Комбинация МРТ к ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА позволяет улучшить диагностику местного рецидива.

При местном рецидиве после лучевой терапии, учитывая травматичность спасительной терапии, необходимо получать гистологическое подтверждение местного рецидива. ТРУЗИ не позволяет достоверно определить местный рецидив после ЛТ, однако, по словам Кирилла Александровича, мпМРТ дает прекрасные результаты, так что ее можно использовать для наведения биопсии и спасительного лечения. Точность результатов мпМРТ на сегодня не сравнивали с ПЭТ/КТ.

Таким образом, можно заключить следующее.

- Диагностика РПЖ на сегодня претерпела значительные изменения и продолжает активно развиваться.
- Высокую точность современных методов следует сопоставлять с отсутствием данных по влиянию на выживаемость и экономической целесообразностью.
- Диагностика не является самоцелью, а входит в план эффективного лечения. ■

*Материал подготовила Болдырева Ю.Г.
Видео выступления можно посмотреть тут:*



Таргетные биопсии ПЖ. Пришло ли время?



А.В. Корякин

К.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

В ходе онкомитинга «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» выступил Андрей Викторович Корякин, к.м.н., заведующий инновационным отделом НИИ урологии

и интервенционной радиологии имени Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, с детальным сообщением о преимуществах и недостатках различных методов первичной и повторной биопсии предстательной железы.

Известно, что с помощью компьютерного моделирования удалось установить, что стандартная ТРУЗИ-биопсия пропускает половину клинически значимых очагов РПЖ, а если говорить о небольших очагах от 0,2 до 0,5 см³, то таких при стандартной биопсии пропускается 4 из 5 (79%). В целом можно заключить, что вероятность обнаружения рака при стандартной биопсии без использования МРТ составляет порядка 50% [Lecornet E. et al., J Urol, 2012].

Для того чтобы повысить эффективность биопсии, возможно:

- модифицировать схемы вколов;
- делать больше вколов;
- попытаться сделать сами вколы точнее (визуализация + наведение).

Сегодня в распоряжении врача находится множество схем биопсии, которые по-своему хороши и учитывают множество разных факторов, имея под этим определенные научные обоснования. На практике, отметил Андрей Викторович, нужно забирать подавляющее большинство вколов из периферической зоны и, по крайней мере, один из переходной зоны, хотя в клинических реко-

мендациях нет указаний об активном взятии из нее биоптата. Также стоит взять хотя бы один биоптат из передних отделов железы в том случае, если не выполнялась МРТ. Эту методику визуализации сейчас многие рекомендуют, но не все пациенты живут там, где есть возможность выполнить МРТ. Сейчас она выполняется в рамках ОМС, но далеко не всем на предварительном предбиопсийном этапе МРТ может быть не сделана.

Рассчитывается количество вколов (Viena nomogram) в зависимости от возраста пациента и объема железы:

Объем предстательной железы (мл)	Возраст пациента (годы)			
	<50	51-60	61-70	> 70
0-30	8	8	8	6
31-40	12	10	8	6
41-50	14	12	10	8
51-60	16	14	12	10
61-70	18	16	14	12
>70	18	18	16	14

Андрей Викторович подчеркнул, что при сравнении эффективности разных видов биопсии самую высокую эффективность показала промежностная картирующая биопсия, однако она связана с достаточно высоким показателем травматичности. При этом стандартная ТРУЗИ-биопсия показала уровень эффективности от невысокого до среднего.

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) 2011 года говорится, что локальное стадирование РПЖ основывается в основном на ректально-пальцевом исследовании и, возможно, результатах МРТ. До сегодняшнего дня эти указания в целом сохранили свою актуальность, более того, сейчас существует возможность проводить биопсию непосредственно в МР-томографе, однако оборудование для этого доступно не везде и отличается высокой стоимостью. ■

Для сравнения эффективности МРТ-биопсии и ТРУЗИ-биопсии проведен метаанализ 16 исследований с участием 1926 МРТ-«позитивных» пациентов, РПЖ выявлен у 59% [Schoots et al., Eur Urol, 2014]:

	МРТ биопсии	ТРУЗИ биопсии
Чувствительность в целом	0,85	0,81
Клинически значимый рак, чувствительность	0,91	0,76
Клинически незначимый рак, чувствительность	0,44	0,83
Предшествующие отрицательные биопсии, относительная чувствительность	1,54	1,10

Как можно заключить по данным таблицы, наибольшая разница в эффективности наблюдается при проведении повторных биопсий.

МРТ-ТРУЗИ fusion – биопсия — комбинация методов визуализации, основанных на разных физических принципах: МРТ и ультразвуке. При использовании этого метода возможны планирование, контроль и архивация данных биопсии в 3D. Для ее выполнения необходимы специальное оборудование и хорошее понимание участка-«мишени».

Рассматривая вопрос о том, возможно ли выполнение исключительно таргетной биопсии для первичных пациентов, Андрей Викторович заявил, что в настоящее время этот подход нелегитимен. Вместе с тем в исследовании PRECISION с участием 500 пациентов частота обнаружения РПЖ ISUP grade >2 была достоверно выше в группе МРТ-таргетных биопсий (38%) по сравнению со стандартными биопсиями (26%, $p=0,005$, detection ratio 1,46).

В свою очередь, исследование FUTURE с разделением 234 пациентов с предшествующими отрицательными результатами биопсий на группы когнитивной и аппаратной fusion-биопсии, а также МРТ таргетной биопсии + стандартной биопсии показала выявляемость РПЖ при таргетных биопсиях на уровне 49%, а выявляемость клинически значимого РПЖ при таргетных биопсиях – 33%.

В 2021 году были внесены принципиально значимые изменения в клинические рекомендации ЕАУ:

Рекомендации для первичных пациентов	уровень
Выполнение МнМРТ до первичной биопсии	сильный
При PI-RADS ≥ 3 совмещается таргетная + системная биопсия	сильный
Если PI-RADS < 2 и клиническое подозрение на РПЖ невелико, биопсию не проводят на основании совместного принятия решения с пациентом	слабый

Рекомендации для повторных пациентов	уровень
Выполнение МнМРТ до первичной биопсии	сильный
При PI-RADS ≥ 3 , только таргетная биопсия	слабый
PI-RADS < 2 и клиническое подозрение на РПЖ остается высоким, выполняется стандартная биопсия на основании совместного принятия решения с пациентом	сильный

Рекомендации для всех пациентов	уровень
МнМРТ не используется для скрининга	сильный
Следует соблюдать рекомендации PI-RADS по получению и интерпретации МнМРТ и оценивать результаты МнМРТ на междисциплинарных совещаниях с патоморфологами	сильный
Биопсию предстательной железы выполняется трансперинеальным доступом из-за меньшего риска инфекционных осложнений	сильный

Принимая решение о том, выполнять ли пациенту fusion-биопсию, Андрей Викторович рекомендовал придерживаться следующих критериев (по баллам PiRADS): ■

Балл	Значение		Что делать
1	Нет подозрений	Крайне маловероятно наличие клинически значимой опухоли	Стандартная биопсия или оценка других факторов риска: плотность ПСА, кинетика ПСА, PCA3, -2proPSA, номограммы
2	Не очень подозрительно	Маловероятно наличие клинически значимой опухоли	Стандартная биопсия или оценка других факторов риска: плотность ПСА, кинетика ПСА, PCA3, -2proPSA, номограммы
3	Сомнительно	Сомнительно	Стандартная биопсия или Fusion или оценка других факторов риска: плотность ПСА, кинетика ПСА, PCA3, -2proPSA, номограммы
4	Подозрительно	Высокая вероятность наличия клинически значимой опухоли	Fusion (таргетная)
5	Очень подозрительно	Крайне высокая вероятность наличия клинически значимой опухоли	Fusion (таргетная)

Также Андрей Викторович привел результаты исследования, показавшего, что при PiRADS3 в 67% случаев ни значимого, ни незначимого клинически РПЖ не обнаруживается. На уровне PiRADS4 уже в 69% случаев обнаруживается клинически значимый рак. Интересно, что даже при PiRADS5 в 6% случаев РПЖ не обнаруживается, однако в таких случаях обычно назначается повторная МРТ. В ряде случаев причиной выступают заболевания, мимикрирующие под рак [Kasivisvanathan V. et al., N Eng J Med, 2018].

Андрей Викторович подчеркнул, что примерно в 10% случаев в его собственной практике рак обнаруживается в нетаргетных очагах. Таким образом, исключительно таргетная биопсия может пропускать каждый десятый случай РПЖ.

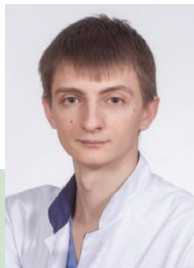
В случае если результаты МРТ и биопсии отрицательны на фоне стабильного роста уровня ПСА, возможны выполнение PSMA ПЭТ-КТ с Ga68 и последующее совмещение ее результатов с результатами МРТ и ТРУЗИ-биопсии. Это дорогостоящий и не везде доступный метод, однако он обладает высокой эффективностью и весьма перспективен.

В заключение Андрей Викторович отметил, что в качестве первичной истинно таргетная биопсия сегодня не используется, здесь может применяться 12-точечная биопсия сама по себе или со включением таргетных очагов. При этом таргетная биопсия может выполняться в качестве повторной с теми условиями, что врач уверен в качестве первичной биопсии и МРТ, а также имеется возможность выполнить in-bore или fusion-биопсию. ■

*Материал подготовила В.А.Шадеркина В.А., научный редактор Uroweb.ru
Смотреть видео можно тут:*



Варианты морфологической оценки образцов рака ПЖ у мужчин молодого (до 50 лет) возраста



Д.И. Кривонос

Уролог, андролог, врач ультразвуковой диагностики, специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет кафедра онкологии, Санкт-Петербург.

В ходе онкомитинга «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» об особенностях морфологической диагностики этого заболевания рассказал уролог, андролог, врач ультразвуковой диагностики, специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья Дмитрий Игоревич Кривонос (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра онкологии).

Только за 2018 год в мире зарегистрировано 1,3 млн случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ) и 359 000 смертей на его фоне. Он занимает 2-е место по распространенности среди всех злокачественных образований в 105 из 185 странах мира и 5 место среди причин смерти у мужчин в 46 странах. Также это один из самых наследуемых видов рака у мужчин.

Согласно наблюдениям с 1990 года в возрасте пациентов от 15 до 40 лет вероятность его развития возрастает на 2%. В США местно-распространенная карцинома предстательной железы в молодом возрасте (до 50 лет) встречается более чем в 6 раз чаще, чем у мужчин старше 50 лет.

Дмитрий Игоревич привел основные факторы, которые влияют на развитие рака предстательной железы:

- отягощенная наследственность;
- расовая принадлежность;
- диета: интерлейкин-6 (IL-6), C-peptide;
- метаболический синдромом; ■

- качество окружающей среды, для которого разработан свой специальный индекс (EQI);
- медикаментозная терапия;
- сопутствующие заболевания.

Ключевым из факторов при этом выступает отягощенная наследственность. Если от большинства факторов риска можно себя обезопасить – сменить место жительства, отказаться от каких-то продуктов питания и вредных привычек, то наследственность остается с человеком на всю жизнь.

Мутации, обусловленные репарацией ДНК влияют на:

- стадию РПЖ;
- риск выявления при скрининге;
- смертность от рака;
- ответ на лечение.

Основная проблема ранней диагностики РПЖ на данный момент в том, что между уровнем ПСА и отягощенной наследственностью до сих пор не установлена взаимосвязь. На сегодня не существует общепринятой стратегии скрининга рака предстательной железы, и нет алгоритма диагностики РПЖ, основанного на совокупности факторов для определенного человека (индивидуальный подход). Это могло бы быть важно, чтобы избежать гипердиагностики, лечения клинически незначимого РПЖ и осложнений на фоне лечения.

Дмитрий Игоревич поделился результатами собственного исследования, целью которого было определить взаимосвязь генетических, антропометрических и метаболических факторов, влияющих на риск развития РПЖ, а также выбор комплекса молекулярно-генетических и гистологических методов исследования рака предстательной железы у пациентов молодого (до 50 лет) возраста и разработка алгоритмов ранней диагностики РПЖ для этой категории пациентов.

В работе использовались микропрепараты 10 пациентов в возрасте от 40 до 51 года с диагностированным РПЖ. Всем пациентам выполнена робот-ассисти-

рованная лапароскопическая радикальная простатэктомия (РАРПЭ) в 2016–2019 году, оперировал один хирург на базе одного медицинского учреждения.

Исследователи проанализировали все гистологические заключения больных.

- Уровень ПСА у пациентов был равен от 3,5 до 9,86 нг/мл.
- Стадии опухоли: pT1cN0M0 — pT2cN0M0.
- Критерии злокачественности: 4 ISUP 1; 4 ISUP 2; 2 ISUP 3.
- Наличие сопутствующих заболеваний наблюдалось в 20% случаев (гипертоническая болезнь и ИБС).

Проанализировав эту информацию, авторы выбрали девять иммуногистохимических показателей, которые наиболее часто встречаются при раке предстательной железы:

- ✓ b-catenin; E-cadherin — позволяют образовывать межклеточные связи;
- ✓ TP53 — служит геном-супрессором опухолевого роста;
- ✓ BRCA1/BRCA2 — относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологической репарации двуниевых разрывов ДНК;
- ✓ PTEN — супрессор опухолевого роста, кодирует фермент-липидную фосфатазу;
- ✓ BCL-2 — регулятор апоптоза, подавляет апоптоз во многих клеточных системах;
- ✓ Ki 67 — маркер пролиферации как нормальных, так и опухолевых клеток;
- ✓ RB1 — контролирует транскрипцию генов, ответственных за клеточную пролиферацию;
- ✓ EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

В результате все критерии ISUP были соблюдены. Опухоль в верхушке железы отсутствовала только в одном препарате, что составило 10% от общего числа случаев. Во всех образцах были представлены обе доли железы. Положительный край хирургической резекция имел место в одном случае и составил 0,2 см.

По результатам иммуногистохимии:

- ✓ Ki 67 — 1–5% индекс пролиферации в образцах ткани;
- ✓ b-catenin — 3 балла с мембранным окрашиванием до 100%; ■

✓ e-cadherin — от 1 до 3 баллов с мембранным окрашиванием;
✓ мутации EGER, TR 53 и BCL-2 не выявлены; обнаружена потеря гетерозиготности:

- ✓ BRCA2 — один случай — pT2cNOMO ISUP-2;
- ✓ RB1 — один случай — pT2aNOMO ISUP-3;
- ✓ PTEN — два случая — pT2cNOMO ISUP-1 и ISUP-2.

Дмитрий Игоревич подчеркнул, что диагностика РПЖ у молодых мужчин имеет крайне важное медико-социальное значение, учитывая, что это работоспособная и репродуктивная часть населения. Приведенное исследование требуется продолжить с расширением выборки, уже определен комплекс молекулярно-генетических и гистологических методов исследования. Стоит отметить, что проблемы несвоевременной диагностики связаны с недостатком алгоритма диагностики РПЖ, особенно у пациентов молодого, до 50 лет, возраста.

Перспективы дальнейшего исследования:

1. Дополнительный выбор основной группы пациентов с РПЖ, до 20–25 наблюдений.
2. Набор контрольной группы пациентов старше 51 года для проведения сравнительной оценки гистоморфологических и онкологических показателей.
3. Оценка факторов выживаемости у группы пациентов репродуктивного возраста — до 51 года.
4. Изучение взаимосвязи репродуктивного потенциала молодых пациентов с РПЖ и основных онкологических показателей. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.

Видео можно посмотреть тут:



Отбор пациентов для различных методов хирургического лечения рака предстательной железы



С.М. Пакус

Уролог, онколог, заведующий отделением онкоурологии №1, МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону

На онкомитинге «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» уролог, онколог, заведующий отделением онкоурологии №1, МБУЗ КДЦ «Здоровье» (Ростов-на-Дону)

Сергей Михайлович Пакус выступил с детальным докладом о предпочтительных методах лечения у пациентов с раком предстательной железы разных степеней риска.

В начале Сергей Михайлович напомнил о классификации групп риска локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы, предлагаемой Европейской ассоциацией урологов (EAU):

- Низкий риск — ПСА меньше 10 нг/мл, индекс Глисона меньше 7 (группа ISUP 1), стадия cT1-2a;
- Промежуточный риск — ПСА 10–20 нг/мл, индекс Глисона 7 (группа ISUP 2/3) или стадия cT2b;
- Высокий риск — ПСА больше 20 нг/мл, индекс Глисона больше 7 (группа ISUP 4/5), стадия cT2c.

Активное наблюдение или активный мониторинг?

Основная проблема диагностики РПЖ в настоящее время – гипердиагностика клинически незначимого РПЖ и пропуск клинически значимого. Гипердиагностика рака предстательной железы может приводить к избыточному лечению, следовательно, во многих случаях необходимо активное наблюдение.

Его главная цель — избежать ненужного лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ, которым не требуется раннее вмешательство, но, ■

в то же время, своевременно провести радикальное лечение в том случае, если оно становится необходимым. В этом случае пациент остается под пристальным наблюдением в рамках структурированной программы с регулярным обследованием, включая уровень ПСА, клиническую оценку, МРТ и повторную биопсию. Радикальное лечение проводится при достижении заранее установленных критериев прогрессирования.

Не вызывает сомнения тот факт, что при активном наблюдении можно получить очень высокие отдаленные показатели общей и канцерспецифической выживаемости. Более чем у одной трети пациентов во время наблюдения изменяется классификация РПЖ, и части из них требуется радикальное лечение из-за повышения стадии, степени злокачественности, прогрессирования или личных предпочтений.

Широко обсуждается исследование *ProtecT* , которое фактически относится не к активному наблюдению, а, скорее, к активному мониторингу, поскольку представляет собой «облегченную» стратегию с менее строгими критериями наблюдения, визуализации и повторного выполнения биопсии. В исследование было включено 1643 пациента, рандомизированных в группу лечения (РПЭ и ДЛТ) и активного наблюдения.

В группе наблюдения при повышении уровня ПСА более чем на 50% в течение 12 месяцев проводилась повторная биопсия. У 56% пациентов был РПЖ низкого риска: уровень ПСА меньше 10 нг/мл в 90%, группа ISUP 1–77%; группа ISUP 2–3 — 20%, а стадия T1c — 76% случаев. У большинства из остальных пациентов был РПЖ промежуточного риска.

Через 10 лет в группах активного лечения и наблюдения отмечались сопоставимые канцерспецифическая и общая выживаемость (99 и 98,8% соответственно), но отличались показатели отдаленных метастазов (6% в группе наблюдения и 2,6% в группе лечения). **Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод о том, что активный мониторинг в течение 10 лет не уступает лечению, но при этом чаще развивается прогрессирование, и в два раза повышается риск развития метастазов.**

Важно отметить, что активный мониторинг отличается от современных протоколов активного наблюдения, поскольку пациентам определяли точный уровень

ПСА, а мпМРТ не выполнялась ни исходно, ни при последующем наблюдении. Кроме того, протокол не подразумевал периодическое выполнение контрольной биопсии ПЖ. Следует подчеркнуть, что примерно у 40% рандомизированных пациентов был РПЖ промежуточного риска.

К настоящему времени не получено результатов наблюдения более чем в течение 10 лет, и активное наблюдение, возможно, безопаснее, в том числе у более молодых пациентов, в зависимости от критериев отбора, наблюдения, методов визуализации, повторной биопсии и критериев изменения классификации.

Перед выбором активного лечения при РПЖ низкого риска необходимо оценивать ожидаемую продолжительность жизни, и, если она составляет не более 10 лет, активный мониторинг и выжидательная тактика представляются очень хорошими вариантами.

Необходимо отметить, что в 2022 году Bryant и соавторы провели дополнительный анализ когорты исследований ProtecT, стратифицировав пациентов по исходному риску прогрессирования на основании клинической стадии, степени злокачественности и уровня ПСА. Кроме того, изучены клиничко-морфологические данные пациентов, которым выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ). Целью была проверка гипотезы, что клиничко-морфологические характеристики пациентов с прогрессированием отличаются, чтобы выявить прогностические маркеры.

Установлено что проводимое лечение, возраст 65–69 лет или 50–64 года, ПСА, индекс Глисона при биопсии, стадия сT, группа риска, число положительных биоптатов, максимальная длина опухоли (медиана 5,0 и 3,0 мм), суммарная длина опухоли (медиана 8,0 и 4,0 мм) и наличие периневральной инвазии были связаны с риском прогрессирования.

Сравнение выжидательной тактики и активного лечения

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) **SPCG-4** сравнивало выжидательную тактику (ВТ) и радикальную простатэктомию (РПЭ) до введения скрининга ПСА. Согласно результатам, РПЭ превосходит ВТ ■

по канцерспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 23,6 года (от 3 недель до 28 лет).

При проведении *РКИ PIVOT* был рандомизирован 731 пациент, в 50% случаев это были непальпируемые опухоли, проведено аналогичное сравнение в ранний период скрининга ПСА. В отличие от исследования SPCG-4, в нем не выявлено различий между группами РПЭ и ВТ. Кумулятивная частота смерти по всем причинам заболевания для РПЭ и наблюдения — 68 и 73% соответственно.

При эксплоративном анализе показано пограничное преимущество для РПЭ при РПЖ промежуточного риска, но не при РПЖ низкого и высокого риска. Кроме того, в течение первых лет не выявлено изменений качества жизни.

Одним из критикуемых фактов исследования PIVOT является относительно высокий показатель общей смертности в группе ВТ по сравнению с современными исследованиями.

Активное наблюдение, *Detective-Study*

Критерии отбора для активного наблюдения на сегодня ограничены отсутствием проспективных РКИ. В настоящее время при обсуждении активного наблюдения стоит учитывать, что мы живем в эпоху исследования *DETECTIVE*, которое было опубликовано в 2019 году. Это наиболее современное исследование, посвященное критериям отбора, наблюдения и перехода от выжидательной тактики к активной. Критерии отбора для активного наблюдения на сегодняшний день ограничены отсутствием проспективных клинических исследований, вследствие этого рабочая группа DETECTIVE провела международное объединенное исследование для разработки консенсуса по отсроченному радикальному лечению рака предстательной железы с охватом всех доменов активного наблюдения.

Самые частые критерии отбора на сегодняшний день должны включать группу ISUP 1, клиническую стадию T1c либо T2a, уровень ПСА менее 10 нг/мл и плотность ПСА менее 0,15. Однако данный показатель остается на сегодняшний день противоречивым.

Не достигнуто соглашение по максимальному числу положительных биоптатов или проценту поражения столбика, хотя признается, что при боль-

шом размере очагов на мпМРТ не следует включать пациентов в протокол активного наблюдения. Также предложено исключать пациентов, имеющих один из следующих критериев: преобладание внутрипротоковой карциномы, саркоматоидной карциномы, мелкоклеточной карциномы, экстрапростатическое прорастание или лимфососудистая инвазия на биопсии, а также периневральная инвазия.

Магнитно-резонансная томография для отбора пациентов на активное наблюдение

Пациентам, которым проводится активное наблюдение по результатам систематической биопсии или не выполнялась МРТ, обязательно требуется повторная биопсия в течение первого года либо полугода наблюдения, при этом МРТ позволяет улучшить диагностику агрессивных опухолей. При подтверждающей биопсии забор биоптатов из подозрительных очагов по данным МРТ в дополнение к систематической биопсии повышает вероятность выявления рака предстательной железы. В недавнем метаанализе оценивали пропорцию пациентов, включенных в протоколы активного наблюдения по результатам систематической биопсии, у которых в последующем была повышена стадия после контрольной систематической биопсии (20%) и прицельной МРТ Fusion BC (18%). У десяти больных стадия была получена по результатам обеих методик. Таким образом, комбинация двух методов выглядит наилучшим способом отбора пациентов для продолжения активного наблюдения либо выбора активной тактики лечения после контрольной биопсии.

Необходимо отметить, что в 2016 году разработаны критерии PRECISE для стандартизации оценки и прогрессирования опухоли по данным МРТ. Прогрессирование по МРТ, согласно данным критериям, является сильным прогностическим фактором увеличения группы ISUP. В двух независимых метаанализах оценивали роль критериев прогрессирования по МРТ в прогнозировании изменений гистологической стадии. В обоих обзорах объединенная частота изменения гистологической стадии составила 27%. Если показанием к биопсии было только изменение результатов МРТ, можно избежать примерно 2/3 биопсий ценой пропуска 40% пациентов с гистологическим прогрессированием. ■

Учитывая эти данные, было запущено исследование *ASIST*. Больных, которым проводилось активное наблюдение и планировалась контрольная биопсия, рандомизировали в группу 12-точечной систематической биопсии или прицельной биопсии в комбинации с систематической. Согласно результатам через два года наблюдения, проведение МРТ перед контрольной биопсией предстательной железы позволяет уменьшить пропорцию пациентов, переходящих на активное лечение, и больных с прогрессированием рака предстательной железы до группы ISUP более 2.

Согласно консенсусу, достигнутому на согласительной конференции DETECTIVE, *если активное наблюдение проводится после комбинированной систематической прицельной биопсии, контрольная биопсия не показана.*

Переход к активному лечению

Пациентам проводится активное наблюдение до тех пор, пока они согласны с протоколом, их ожидаемая продолжительность жизни составляет более 10 лет, и не меняются характеристики рака предстательной железы. В этом случае пациенты могут оставаться на активном наблюдении.

Повышение уровня ПСА, особенно время удвоения ПСА менее трех лет, является менее важным показателем для изменения тактики, учитывая его слабую связь с прогрессированием.

На конференции DETECTIVE достигнуто соглашение, что *при изменении уровня ПСА показаны повторная мпМРТ и биопсия.* Также достигнут консенсус, что в случае изменения результатов мпМРТ перед решением вопроса об активном лечении необходимо выполнить контрольную биопсию. *Не достигнуто соглашение об изменениях патоморфологических характеристик, при которых необходимо переходить к активному лечению.*

Также с увеличением числа пациентов РПЖ промежуточного риска группы благоприятного прогноза, которым проводится активное наблюдение, выглядит нелогичным увеличение группы ISUP до 2 на прицельной биопсии как единственное показание к активному лечению. То есть у этих пациентов должны

быть еще дополнительные критерии для перехода к активному лечению, такие как стабильный рост ПСА либо изменение на мпМРТ. Также не удалось достигнуть соглашения по морфологическим критериям, которые являются показанием к активному лечению.

Тем не менее на основании результатов систематического обзора, включающего 271 протокол с переходом к активному лечению, у пациентов с исходным раком предстательной железы группы ISUP 2 низкого объема при большем числе положительных биоптатов и/или увеличении протяженности опухолей в биоптате на повторной биопсии, выполненной без учета результатов МРТ, показано активное лечение.

Возникает вопрос о том, какие есть альтернативы активному наблюдению пациентов с раком предстательной железы низкого риска. На сегодня в литературе не представлено убедительных данных по сравнению современных протоколов активного наблюдения РПЭ и дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы низкого риска. Как следствие, хотя активное наблюдение должно быть основной стратегией ведения пациентов с раком предстательной железы низкого риска и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, целесообразно рассматривать РПЭ и ДЛТ в качестве активного лечения.

РПЖ низкого риска, ключевые пункты

В протоколы активного наблюдения включены систематические биопсии, но количество и интервалы варьируются, и в настоящее время отсутствует общепринятый стандарт. Тактика активного наблюдения показана пациентам с РПЖ низкого риска. Если перед первичной биопсией не выполнялась мпМРТ, ее необходимо выполнить перед контрольной биопсией, при этом контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию.

- Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана. Повторную биопсию следует выполнять как минимум каждые три года в течение 10 лет (ранее рекомендовалась контрольная биопсия один раз в течение 12 месяцев). ■

- При увеличении уровня ПСА или изменении картины при ПРИ или на МРТ показана повторная биопсия, а не активное лечение.
- Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) при раке предстательной железы низкого риска не показана.
- Гормонотерапия в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений.
- Другие варианты лечения, такие как криоабляция HIFU, могут применяться только в рамках клинических или хорошо спланированных исследований.

Лечение РПЖ промежуточного риска

В данной категории пациентов мы можем также избрать активное наблюдение. По результатам исследования ProtecT, у 22% пациентов, рандомизированных в группу активного мониторинга, был РПЖ группы ISUP1, а у 10% больных уровень ПСА составлял менее 10 нг/мл. По мнению Канадской согласительной группы, активное наблюдение допустимо проводить при РПЖ группы ISUP2 небольшого объема (менее 10% паттерна Глисона 4). Эти рекомендации также приняты Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и поддержаны на согласительной конференции DETECTIVE для пациентов с уровнем ПСА 10 нг/мл и небольшим количеством положительных биоптатов.

Согласно консенсусу DETECTIVE, пациентам с РПЖ группы ISUP2 благоприятного прогноза (уровень ПСА 10 нг/мл, клиническая стадия cT2a и небольшое число положительных биоптатов) также можно предлагать отсроченное лечение.

Другим положением DETECTIVE стало то, что больных РПЖ группы ISUP3 нельзя включать в протокол активного наблюдения. Уровень ПСА до 20 нг/мл может быть приемлемым порогом, особенно при низкой плотности ПСА.

Включение мпМРТ и прицельной биопсии позволит улучшить точность стадирования. Следует проявлять осторожность при выборе данной стратегии, особенно при высокой ожидаемой продолжительности жизни.

Радикальная простатэктомия

В группе промежуточного риска пациентов необходимо информировать о результатах нескольких исследований, где сравнивались РПЭ и выжидательная тактика. В исследовании SPCG-4 через 18 лет обнаружено снижение смертности по всем причинам заболевания, смертности от РПЖ и частоты отдаленных метастазов при РПЖ промежуточного риска.

В исследовании PIVOT при заранее спланированном анализе подгрупп мужчин с раком предстательной железы промежуточного риска показано, что РПЭ снижает десятилетнюю смертность также по всем причинам заболевания.

В метаанализе, основанном на результатах исследований SPCG-4, PIVOT и ProtecT, показано преимущество РПЭ перед наблюдением со статистически значимым снижением риска смерти на 9%, а прогрессирования заболевания — на впечатляющие 43%.

Риск поражения лимфатических узлов при раке предстательной железы составляет, максимум, 20%. При РПЖ промежуточного риска всегда рекомендуется проводить расширенную тазовую лимфаденэктомию, если риск развития стадии pN превышает 5%.

Лучевая терапия при РПЖ промежуточного риска

У пациентов без противопоказаний к гормональной терапии можно проводить лучевую терапию с модулированной интенсивностью в комбинации с коротким курсом гормонотерапии. Пациентам с противопоказаниями к гормонотерапии или отказывающимся от нее рекомендуется проводить лучевую терапию с эскалацией дозы.

Низкодозная брахитерапия может рекомендоваться пациентам с РПЖ промежуточного риска с благоприятным прогнозом и хорошей функцией мочеиспускания при условии, что они соответствуют другим критериям. Высокодозная брахитерапия показана отдельным большим раком предстательной железы ■

промежуточного риска, и их следует информировать о том, что результаты, подтверждающие ее эффективность, получены в небольших исследованиях, проведенных в экспертных центрах, и не могут быть рекомендованы в качестве стандарта.

При раке предстательной железы промежуточного риска подгруппы благоприятного прогноза можно предложить тримодальную терапию: лучевую терапию в комбинации с бустом брахитерапией и краткосрочной гормональной терапией.

РПЖ промежуточного риска, ключевые пункты

- РПЭ показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Нервосберегающая РПЭ показана пациентам при низком риске экстракапсулярного распространения, при раке предстательной железы промежуточного риска показана тазовая лимфаденэктомия в том случае, если риск поражения лимфоузлов превышает 5%.

- Низкодозную брахитерапию можно проводить пациентам с раком предстательной железы промежуточного риска при благоприятном характере мочеиспускания.

- Гормональная терапия в режиме монотерапии не показана пациентам с противопоказаниями к местному лечению.

Лечение локализованного РПЖ высокого риска

Пациентов данной категории необходимо информировать о том, что у них повышен риск развития биохимического рецидива, а также о необходимости проведения адъювантной терапии, риске прогрессирования метастазов и смерти от рака предстательной железы. Не все пациенты группы высокого риска имеют одинаково плохой прогноз после РПЭ. При этом при отсутствии радикального лечения показатели десяти- и пятнадцатилетней смертности от рака предстательной железы составляют от 28,8 до 35,5%.

К настоящему времени не достигнут консенсус по оптимальному лечению данной группы больных.



Радикальная простатэктомия

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза, и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ является обоснованным методом лечения пациентов с раком предстательной железы высокого риска, однако во всех случаях необходимо выполнять расширенную тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ). То есть применение номограмм в данной категории пациентов не является целесообразным.

Перед РПЭ пациентов следует предупреждать, что она может быть частью мультимодального лечения. Неoadъювантное лечение с проведением гормональной терапии или с новыми ингибиторами андрогенов или доцетаксела не показано.

Лучевая терапия

Рекомендуется комбинированное лечение, в литературе отсутствуют убедительные данные о необходимости профилактического облучения тазовых лимфоузлов при отсутствии их поражения.

В настоящее время отсутствуют данные по другим методам лечения рака предстательной железы высокого риска. В исследовании EORTC 30891 изучали применение гормональной терапии в режиме монотерапии, при этом выявлено, что ранняя гормональная терапия эффективна только у пациентов со временем удвоения ПСА больше 12 месяцев и уровнем ПСА более 50 нг/мл либо наличием низкодифференцированного рака предстательной железы по данным гистологии.

Лечение локализованного РПЖ высокого риска, ключевые пункты

- РПЭ показана отдельным пациентам с локализованным РПЖ только в рамках мультимодального лечения.
- При раке предстательной железы высокого риска показана расширенная ТЛАЭ. ■

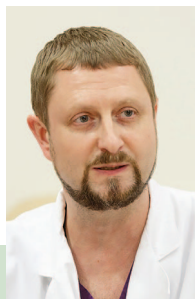
- Лучевая терапия с модулируемой интенсивностью является стандартом лучевой терапии в данной категории пациентов при комбинации ее с длительным курсом гормональной терапии.
- При локализованном РПЖ высокого риска показана комбинация ЛТМИ/VMAT в комбинации с IGRT с буст-дозой брахитерапии в комбинации с длительным курсом гормональной терапии.
- При раке предстательной железы высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия.
- Гормональная терапия в режиме монотерапии показана тем пациентам, которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА меньше 12 месяцев, уровне ПСА менее 50 нг/мл или низкодифференцированном раке предстательной железы.

Как отметил в заключение Сергей Михайлович, чтобы выбрать оптимальный метод лечения РПЖ, после определения группы риска, оценки соматического статуса пациента и возможной продолжительности жизни необходимо выбирать оптимальные методы лечения с доказанными эффективностью и низким профилем осложнений. ■

*Материал подготовила Болдырева Ю.Г.
Видео можно посмотреть тут:*



Брахитерапия рака ПЖ: современный взгляд на показания и эффективность



В.А. Бирюков

К.м.н., онколог/радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

В ходе онкомитинга «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» к.м.н, онколог/радиотерапевт, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Обнинск Виталий Александрович Бирюков рассказал о брахитерапии — перспективном методе лечения рака предстательной железы.

Брахитерапия – локальная или внутритканевая лучевая терапия, основанная на временном или постоянном внедрении источников излучения в пораженный орган.

Практически у 80% пациентов сейчас диагностируется локализованный местно-распространенный рак предстательной железы (РПЖ).

В настоящее время брахитерапия, наравне с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией, является эффективным методом лечения РПЖ. Это одна из первых методик лучевого лечения, которая появилась еще в XX веке, но активное внедрение получила в последние годы, благодаря современным методам визуализации и современным новым источникам. ■

	Полураспад (дни)	Средняя энергия (keV)	Год начала использования	Сила капсулы в моно-терапии (U)	Рекоменд-я доза в моно-терапии (Gy)	Рекоменд-я доза комбин-й терапии, брахит-я (Gy)	Рекоменд-я доза комбин-й терапии, EBRT (Gy)
Iodine- ¹²⁵	59,4	28,4	1965	0,4-0,8	144-145	108-110	41,4-50,4
Palladium- ¹⁰³	17,0	20,7	1986	1,5-3,0	125	90-100	41,4-50,4
Cesium- ¹³¹	9,7	30,4	2004	1,6-2,5	115	85	41,4-50,4

Рекомендации Европейского общества урологов, ESTRO/EAU/EORTC, американские рекомендации NCCN предписывают следующие показатели для проведения брахитерапии, которых необходимо придерживаться, особенно специалистам, начинающим работать в этой области:

- ПСА (нг/мл) <10;
- ISUP (сумма баллов по Глисону) I -II (6 <50% 7 (3+4) < 33%);
- стадия T1b-T2a;
- IPSS <12;
- объем железы (гр) < 50;
- Qmax (мл/сек) > 15;
- остаточная моча (мл) < 50;
- ТУР в анамнезе +/-.

Согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России, выделяются следующие показания к проведению низкоэнергетической брахитерапии при РПЖ:

- уровень ПСА ≤ 10нг/мл;
- сумма баллов по Глисону 6 (3+3) либо 7(3+4) менее 33% биоптатов;
- клинически T1c-T2a, N0, M0;
- объем предстательной железы ≤ 50 см³.

Противопоказания:

- абсолютные:
 - наличие метастазов;
 - ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 5 лет.



- относительные:
 - наличие простатита;
 - большой размер предстательной железы;
 - заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и т. д.);
 - возраст пациента;
 - выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие большого количества остаточной мочи). ■

Брахитерапия в монорежиме в группе промежуточного прогноза

Автор	Кол-во пациентов	Группа риска	Период наблюдения	ПСА безрецидивная выживаемость
Potters (2005)	554	Промежуточный риск	12 лет	80%
Zelevsky (2006)	960	Промежуточный риск	8 лет	70%
Hinnen (2010)	369	Промежуточный риск	10 лет	61%
Stone (2011)	499	Промежуточный риск	12 лет	79,2%
Frank (2018)	300	Промежуточный риск	5 лет	97%
Ramirez (2021)	204	Промежуточный риск	19 лет	86%

Брахитерапия в комбинации с ДЛТ в группе высокого риска

Автор	Кол-во пациентов	Группа риска	Период наблюдения	ПСА безрецидивная выживаемость
Stock (2007)	181	Высокий риск	8 лет	72%
Fang (2010)	113	Высокий риск	10 лет	92,6%
Bittner (2011)	131	Высокий риск	12 лет	86,3%
Carpenter (2011)	88	Высокий риск	7 лет	67%
Vargas (2012)	88	Высокий риск	10 лет	78%

Низкомощностная брахитерапия

При применении брахитерапии, как и любого другого метода лечения, могут возникнуть осложнения. В 2021 году вышел обзор 112 исследований в электронных базах данных с 2009 по 2020 год:

Осложнения	Показатели
Ирритативная/обструктивная симптоматика	7% – 84%
Дизурия	7% – 13%
Ослабление напора струи мочи	8% – 49%
Учащенное мочеиспускание	7% – 62%
Гематурия	0% – 14%
Недержание мочи	<0,5% – 8,9%
Острая задержка мочи	2% – 34%
Инфекция	3%
Стриктура уретры	1% – 9%
Везикоуретральный свищ	<0,2%
Острые лучевые реакции со стороны прямой кишки	1% – 7%
Кровотечение из прямой кишки	1% – 30%
Лучевой ректит	0,5% – 6%
Болевой синдром	1% – 5%
Язва слизистой прямой кишки	0,1% – 0,3%
Ректоуретральный свищ	<0,5%
Эректильная дисфункция	19% – 50%

Брахитерапия в монорезиме. Собственный опыт НМИЦ радиологии

Показатели	Кол-во пациентов	Результат
ПСА безрецидивная выживаемость на срок 60 месяцев в группе благоприятного прогноза	806 (67,9% больных)	98,5 %
ПСА безрецидивная выживаемость на срок 60 месяцев в группе промежуточного прогноза	275 (23,2% больных)	90,0 %
ПСА безрецидивная выживаемость на срок 60 месяцев в группе неблагоприятного прогноза	106 (8,9% больных)	98,1 %
Общая безрецидивная выживаемость на срок 60 месяцев (пятилетняя безрецидивная выживаемость)	1187 (100% больных)	96 %

Осложнения. Собственный опыт НМИЦ радиологии

Осложнения	Показатели
Острая задержка мочи	13 (1,1 %)
Эпицистостомия	5 (0,4 %)
Уретрит III ст. (RTOG)	4 (0,34 %)
Стриктура уретры	5 (0,4 %)
Лучевой ректит III ст. (RTOG)	1 (0,1 %)

Источник излучения — Иод-125 (I^{125}), раньше поступал из Германии. В 2016 году после клинических испытаний на российские источники I^{125} было получено регистрационное удостоверение, после чего началось их активное применение. ■

Пятилетние результаты клинических испытаний:

Исследуемый параметр	Показатели
Количество пациентов	36
Пятилетняя безрецидивная выживаемость по ПСА	94,4% (33 пациента)
Общая пятилетняя выживаемость	91,6% (34 пациента)
Лучевой цистит, уретрит I-II ст. (RTOG)	11,1% (4 пациента)
Лучевой ректит II ст. (RTOG)	2,7% (1 пациент)
Средний уровень ПСА через 5 лет	0,3 (0,8-0,01нг/мл)

Высокомощностная брахитерапия

Для высокомощностной брахитерапии чаще всего применяется Иридий 192 (Ir^{192}). В последнее время, вероятно, будет возрастать частота применения кобальта, так как он имеет пятилетний период полураспада, что экономически выгодно.

Рекомендации Американского общества брахитерапевтов

Абсолютные противопоказания: невозможность проведения анестезии и нахождения в положении лежа, прямокишечная фистула.

ПСА (нг/мл)	без верхней границы, но без mts
Сумма баллов по Глисону	до 10
Стадия	T1-T3в (выборочно T4)
Объем железы (гр)	менее 50
Уродинамические показатели	кроме выраженных симптомов обструкции
ТУР в анамнезе	относительное противопоказание

Рекомендации Ассоциации онкологов России

Показания к применению высокомощностной брахитерапии при РПЖ:

Уровень ПСА (нг/мл)	без верхней границы, но без наличия метастазов x
Сумма баллов по Глисону	до 10x
Стадия	T1-T3, No, Mox
Объем железы	≤ 50 см ³
Уродинамические показатели	кроме выраженных симптомов обструкции
ТУР в анамнезе	относительное противопоказание

Примечание: x — имеется в виду возможность применения в сочетанном режиме (ДЛТ+БТ)

Противопоказания:

• **абсолютные:**

- наличие метастазов;
- невозможность проведения анестезии, нахождения в положении лежа;
- наличие прямокишечной фистулы.

- относительные:

- ТУР в анамнезе (проведение брахитерапии — не ранее 6 месяцев после ТУР);
- уродинамические показания (кроме выраженных симптомов обструкции, IPSS > 20, Qmax < 10 мл/сек). ■

Высокомощностная брахитерапия. Осложнения

Осложнения	Острые (RTOG)	Поздние (RTOG)	Острые (СТСАЕ)	Поздние (СТСАЕ)
Любое генитоуринарное 2 степени (G2 GU)	8% – 19%	20%	1% – 39%	0% – 48%
Любое генитоуринарное 3 степени (G3 GU)	5% – 13%	2% – 3%	0% – 5%	0% – 10%
Перфорация мочевого пузыря	1%	-	4%	-
Катетеризация	5% – 22%	-	1% – 18%	-
Учащенное/ императивное мочеиспускание	-	-	0% – 21%	0% – 25%
Дизурия	-	-	0% – 22%	0% – 11%
Задержка мочи	10%	-	0% – 31%	0% – 45%
Недержание мочи	5%	-	0% – 3%	0% – 9%
Гематурия	2%	-	0% – 19%	0% – 19%
Любое гастроинтестинальное 2 степени (G2 GI)	2% – 22%	1% – 9%	0% – 6%	0% – 6%
Любое гастроинтестинальное 3 степени (G3 GI)	2% – 5%	0% – 2%	0% – 3%	0% – 2%
Проктит	-	1%	0% – 3%	0% – 3%
Диарея	10%	8%	0% – 6%	0% – 6%
Кровотечение из прямой кишки	-	1%	-	0% – 4%
Свищ	-	-	-	0% – 1%
Эректильная дисфункция	-	-	-	6% – 75%

Виталий Александрович отметил возможность применения спасительной высокомогностной брахитерапии в ряде случаев после РПЭ. По его словам, порядка 67% пациентов, получивших такое лечение в НМИЦ радиологии, остаются живы без рецидивов.

Необходимо отметить перспективность использования метода брахитерапии с бустированием доминантного очага, когда в ходе биопсии можно доставить к доминантному очагу намного большую дозу радиоактивного источника и повысить эффективность лечения. Помимо этого, подает надежды метод фокальной высокомогностной брахитерапии. ■

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.

Видео можно посмотреть тут:



Осложнения радикальной простатэктомии



Р.И. Гуспанов
К.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, Москва

О возможных осложнениях хирургического лечения рака предстательной железы и методах борьбы с ними рассказал в ходе онкомитинга к. м. н, доцент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва) Ренат Иватуллаевич Гуспанов.

Несмотря на то, что наиболее перспективными на сегодня являются малоинвазивные методы лечения рака предстательной железы (РПЖ), в частности, брахитерапия, многие пациенты предпочитают радикальную простатэктомию. Ее плюс состоит в том, что она отработана во многих клиниках, активно выполняется в большом количестве и уже не сопряжена с теми осложнениями, которые наблюдались в прежние годы. Тем не менее следует помнить о вероятности их развития. В ряде клиник, где только начинают осваивать радикальную простатэктомию (РПЭ), с этими осложнениями могут столкнуться.

В клинике урологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с июля 2011 по сентябрь 2022 гг. выполнено 1500 операций с медианой наблюдения 60 (1–120) месяцев:

- Позадилонная простатэктомия — 1044 (69,9%);
- Лапароскопическая простатэктомия — 238 (15,9%);
- Промежностная простатэктомия — 183 (12,2%);
- Робот-ассистированная простатэктомия — 35 (2,3%).

Среди возможных осложнений РПЭ

- Интраоперационные
 - Кровотечение.
 - Травма прямой кишки.
 - Травма мочеточника. ■

- Послеоперационные
 - Лимфоцеле.
 - Тромбоз вен н/к ТЭЛА.
 - Несостоятельность УВА.
 - Стриктура УВА.
 - Пузырно-ректальный свищ.
- Функциональные
 - Недержание мочи.
 - Эректильная дисфункция.

Если говорить о процентах вероятности осложнений, современные исследования однозначно говорят, что они одинаковы и имеют зависимость от опыта хирурга и опыта клиники. *Интраоперационная кровопотеря* на сегодняшний день практически не встречается. Благодаря лапароскопическим технологиям, когда нагнетается газ CO₂, он сдавливает крупные вены, поэтому даже при повреждении большой кровопотери не возникает до того, как хирург устранит это повреждение. Тем не менее, на этапах освоения техники крупные кровопотери могут наблюдаться при лимфаденэктомии. По мере накопления опыта интраоперационная кровопотеря сводится к нулю.

При позадилоной простатэктомии ранее достаточно частой проблемой было *лимфоцеле*. При выполнении лапароскопических или роботических операций с этим осложнением практически не приходится встречаться. Если нет подтекания мочи из анастомоза, то достаточно рано, на 2–3-и сутки, можно убрать страховой дренаж. Брюшина в этом случае будет адсорбировать большое количество лимфатической жидкости, и проблем с лимфокистами не возникнет. По данным EAU (2016), распространенность лимфоцеле сегодня составляет 3,2%, по отечественным данным — 9%, но эти лимфоцеле были связаны с позадилонным доступом.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это тяжелое осложнение, которое чаще встречается при выполнении расширенной лимфаденэктомии, где, возможно, происходит микротравматизация подвздошных вен. При этом

образуется тромб, особенно на фоне неадекватной тромбопрофилактики. Необходимо выполнять стратификацию пациентов на группы риска и обязательно – УЗАС вен перед операцией.

Антикоагулянтная профилактика перед операцией, а также интраоперационная профилактика включают в себя использование компрессионного трикотажа до и после операции, раннюю активизацию больных и продолжение антикоагулянтной терапии на 30 дней после операции. Это общие правила для клиник, занимающихся такой хирургией.

Интраоперационная травма прямой кишки встречается редко, но возможна при всех видах РПЭ. Главная задача — вовремя распознать ее. В случае выявления применяется двухрядный шов — первый ряд непрерывный, второй — узловой, с использованием монопноти, рассасывающегося шовного материала. В большинстве случаев пациент не нуждается в колостомии. Возможна проблема с термическим повреждением кишки.

В случае травмы прямой кишки следует придерживаться ряда рекомендаций.

- Герметичный УВА.
- Гемостаз.
- Колостомия большинству пациентов не обязательна. Необходимость возникает при сальважной РПЭ после ЛТ.
- Безшлаковая диета.
- Исключение клизм.
- Перикатетерная уретрография /микционная цистоуретрография на 14–21 день.

Возможно возникновение пузырно-ректального свища на фоне термического повреждения прямой кишки. Как правило, такие пациенты изначально жалуются на выраженные боли в прямой кишке. У части пациентов имеется системная воспалительная реакция. Как правило, после развития свища болевые ощущения прекращаются. На первые–третьи сутки характерны боль в прямой кишке, системная воспалительная реакция (СВР) / сепсис. На третьи сутки и далее — фекалурия и пневматурия, поступление мочи через прямую кишку, пальпируемый свищ при ПРИ, разрешение СВР после вскрытия свища или при отведении кала. ■

В диагностике свищей применяются:

- пальцевое ректальное исследование;
- лучевые методы обследования: ретроградная или микционная уретроцистография, КТ-цистография, МРТ.

В лечении УРС применяются:

- отведение мочи, одно- или многоэтапные пластики;
- цистостомический дренаж, с отведением кала и без;
- уретральный катетер;
- передняя экзентерация с гетеротопическим методом отведения мочи;
- отведение пассажа кала;
- колостомия.

Хирургические техники:

- трансабдоминальный доступ;
- задний сагиттальный доступ;
- операция York-Mason;
- трансанальный доступ;
- промежностный;
- трансананосфинктерный.

Стриктуры уретровезикального анастомоза (УВА)

При адекватном выполнении уретровезикального анастомоза непрерывным либо узловым швом, если выполняется позадилонная простатэктомия, стриктуры уретровезикального анастомоза (УВА) встречаются редко. Тем не менее, если образовались гематома или лимфоцеле, достаточно часто происходит травматизация или разрыв анастомоза и возникает стриктура.

Лечение стриктуры УВА:

- однократное бужирование 25–73%;
- внутренняя оптическая уретромия (холодный нож/лазер) + Митомицин + аутокатетеризация;
- ТУР анастомоза;



- лазерная абляция;
- промежностная пластика УВА + сфинктер;
- стент + сфинктер;
- гетеротопическое отведение мочи.

По мнению Рената Иватуллаевича, все это достаточно «продвинутые» хирургические техники, так что лучше изначально накладывать и адекватно делать анастомоз. Если анастомоз неадекватен, сделана проба с наполнением мочевого пузыря, и видно подтекание, нужно постараться адекватно выполнить сопоставление краев анастомоза и добиться его герметичности.

Результат для врача и результат для пациента — это разные вещи. Так, для части врачей, если пациент использует одну страховочную прокладку, это означает, что у него нет недержания мочи. Тем не менее части пациентов доставляет неудобство выделение нескольких капель при чихании, подъеме тяжестей и т. п.

Варианты лечения недержания мочи

Консервативная терапия

- Тренировка мышц тазового дна.
- Дулоксетин.

Оперативное лечение

- Объемобразующие агенты.
- Стволовые клетки.
- ИМС — АМС-800.
- Мужские слинги или имплантация искусственного мочевого сфинктера.

Восстановление эректильной функции после билатеральной нервосберегающей РПЭ наблюдается в 60–80% случаев, а после унилатеральной — в 47–70%. Предпочтительно использование лапароскопических и роботических методов хирургии. Основной фактор восстановления половой функции — нервосбережение. После удаления катетера в постоянных минимальных ■

дозах назначаются иФДЭ-5 с применением вакуумных устройств на шесть месяцев. Спустя 6–9 месяцев возможно назначение иФДЭ-5 в максимальных дозах. Также практикуется назначение Альпростадил по 5–10 мкг через три месяца после операции. Если перечисленные методы не помогли, возможно фаллопротезирование. ■

*Материал подготовила Болдырева Ю.Г.
Видеоматериал можно посмотреть тут:*



Раннее удаление уретрального катетера после ЛРПЭ: за и против



И.Ш. Бядретдинов
К.м.н., Хирургическое отделение №3 (СКП) ГКБ № 40
«Коммунарка», Москва

В ходе онкомитинга «Ноябрьские тезисы. Рак предстательной железы» врач-уролог Ильдар Шамильевич Бядретдинов из ГКБ № 40 «Коммунарка» (Москва)

рассказал о плюсах и рисках раннего удаления уретрального катетера после выполнения радикальной простатэктомии.

Рак предстательной железы (РПЖ) — самое диагностируемое онкологическое заболевание у мужского населения – поражает до 13,5% всей популяции. В Российской Федерации за последние 10 лет показатель заболеваемости вырос более чем в 3 раза и составляет до 180 случаев на 100 тысяч человек. Только за последний год было выявлено более 40 тысяч случаев рака предстательной железы.

Развитие и совершенствование хирургических методов лечения РПЖ за последние 20 лет привели к ликвидации таких проблем, как массивные кровотечения, недержание мочи и эректильная дисфункция. Внедрение в хирургическую практику минимально инвазивных вмешательств ускорило развитие радикальной хирургии, и поэтому современная радикальная простатэктомия (РПЭ) характеризуется высокими онкологическими и функциональными результатами, низкой частотой послеоперационных осложнений, а также минимальной кровопотерей.

По словам Ильдара Шамильевича, адекватная регенерация мочевого пузыря обеспечивается длительной его катетеризацией: от 5 до 10 дней, однако оптимальный срок удаления уретрального катетера все еще вызывает дискуссии во врачебном сообществе. ■

Как отметил докладчик, сама возможность раннего удаления уретрального катетера обсуждалась еще в период открытых оперативных вмешательств по поводу РПЖ. Так, в начале 2000-х годов опубликованные работы показали, что удаление уретрального катетера в группе 1–4 суток после РПЭ повышает риск острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) по сравнению с группой более позднего удаления уретрального катетера.

Тогда же были опубликованы работы, которые не обнаружили значимых различий в частоте ОЗМ на 4–5 сутки, по сравнению с группой более длительной катетеризации.

С момента своего внедрения малоинвазивные методы, такие как лапароскопическая радикальная простатэктомия (ЛРПЭ) и робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРПЭ), стали предпочтительными в выборе доступа. Они позволяют выполнить прецизионное выделение сосудисто-нервных пучков и реконструктивного этап наложения уретровезикального анастомоза, которое является важнейшим условием для сохранения функции удержания мочи в послеоперационном периоде.

Кроме этого, в обеспечении функциональных результатов важную роль играют такие факторы, как прецизионное сохранение сосудисто-нервных пучков, задняя реконструкция и использование шовного материала с насечками.

В решении вопроса о сроках удаления катетера стоит помнить, что раннее удаление связано с более высокой вероятностью острой задержки мочеиспускания. В исследовании Tariq A. Kheemes и соавторов, опубликованное в 2013 году, было включено 2016 пациентов, перенесших робот-ассистированную РПЭ. В группе более раннего удаления на 3–4 сутки риск ОЗМ составил около 6%, а в группе более позднего удаления — 0,5%.

Есть мнение, что раннее удаление катетера является предиктором развития стеноза уретровезикального анастомоза. В работе Jeffrey S. Montgomery 2017 года продемонстрировано, что из 1289 пациентов у 44 (3,6%) возникла ОЗМ с последующим развитием стеноза уретровезикального анастомоза. Кроме этого, стоит помнить, что неудаление уретрального катетера повышает риск





несостоятельности анастомоза и вторичного затека мочи. Также длительная катетеризация мочевого пузыря, более 7 дней, повышает риск инфекционных осложнений.

В литературе показано, что достоверной разницы между группами раннего удаления, на 2-е, и стандартного, на 6-е сутки, нет значимых различий по динамике восстановления удержания мочи после РПЭ.

С другой стороны, существует большое количество работ, которые утверждают, что раннее удаление уретрального катетера способствует более быстрой динамике восстановления функции удержания мочи.

Необходимость выполнения тренировок мышц тазового дна также является дискуссионным вопросом, и здесь анализ данных литературы затруднен из-за разночтений в методах определения недержания. Несмотря на неоднородность мнений, согласно клиническим рекомендациям Американской урологической ассоциации, тренировкам мышц тазового дна до и после радикальной простатэктомии присвоены уровни С и Р соответственно.

Далее Ильдар Шамильевич представил результаты *собственной научной работы* на тему раннего удаления уретрального катетера после экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии. Результаты исследования показали безопасность и эффективность удаления уретрального катетера уже в 1-е сутки после выполнения внебрюшинной РПЭ у хорошо информированных пациентов группы низкого и промежуточного риска без компрометирования онкологических и функциональных результатов.

С целью оценки функциональных результатов и безопасности раннего удаления уретрального катетера после лапароскопической радикальной простатэктомии в Университетской клинике РНИМУ имени Н. И. Пирогова в 2020–2021 году было проведено исследование при участии 2-х групп по 50 пациентов. В группу А вошли пациенты, которым удаляли уретральный катетер на 2-е сутки после проведения контрольной цистографии. В группу В — контрольная группа со стандартным на тот момент сроком удаления катетера на 10–14-е сутки. Предоперационные характеристики двух групп по большей

части не отличались по показателям возраста, уровня ПСА, сумме баллов по шкале Глисона и среднему объему простаты. В группе раннего удаления была несколько выше доля пациентов с высоким риском по классификации D'Amico.

Для определения динамики восстановления удержания мочи пациенты после выписки находились под контролем врачей: их ежемесячно обзванивали. В группе раннего удаления уретрального катетера отмечено более быстрое восстановление функции удержания мочи. Через 1, 3 и 6 месяцев у этих пациентов наблюдалось статистически значимое ускорение динамики восстановления функции. Однако уже к 9–12 месяцу данные стабилизировались и уже не отличались.

В заключение Ильдар Шамильевич сделал ряд выводов.

- Раннее удаление уретрального катетера на 1–2-е сутки имеет право на существование.
- При этом, однако, повышается риск возможных осложнений.
- При выборе тактики необходима беседа с пациентом.
- Не следует прибегать к данной тактике, если у пациента нет возможности получить экстренную помощь на амбулаторном этапе. ■

*Материал подготовила Шадеркина В.А.
Видеоматериал можно посмотреть тут:*



ПОРТАТИВНЫЙ УРОФЛОУМЕТР «ФЛОУСЕЛФИ»



- › Портативный урофлоуметр для использования в амбулаторных и домашних условиях
- › Возможность суточного мониторинга нарушений мочеиспускания
- › Автоматическое построение дневника мочеиспускания
- › Возможность использования в режиме взвешивания

40 000 руб.



Описание

- Соответствует лабораторному оборудованию
- Результат – моментально
- В памяти прибора можно хранить 50 урофлоуграмм – 128 кБ
- Результаты легко отправить врачу через любую мессенджер, электронную почту, сохранить в формате pdf, распечатать
- Компактен, весит 160 г, легко взять в дорогу
- Количество процедур не ограничено
- Можно применять как в лечебном учреждении, так и в домашних условиях

Исследуемые параметры

1. Регистрирует дату и время начала проведения анализа.
2. Вычисляет время от начала обследования до начала мочеиспускания (время отсрочки) (в сек).
3. Вычисляет и отображает среднюю скорость мочеиспускания (в мл/с).
4. Вычисляет максимальную скорость за время мочеиспускания (в мл/с).
5. Вычисляет общий объем мочи (в мл).
6. Вычисляет общую продолжительность мочеиспускания (в сек).
7. Вычисляет общее время от начала старта мочеиспускания до выключения кнопки «СТОП».
8. Вычисляет и выводит данные в виде урофлоуграммы.
9. Сохраняет и хронологически нумерует серию урофлоуграмм в памяти мобильного устройства за период обследования.

Скачайте приложение
для Android или IOS



СЕМИНАР

«СУТОЧНАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ В КЛИНИКЕ И ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ»

Формат: очное занятие

Длительность: 1 день (6 часов занятий)

Место проведения: Москва, ул. Золотая 11, 2 этаж, конференц-зал RedHall

Стоимость участия: 10 000 рублей

Организаторы: ООО «УроВеб», ООО «ЭТТА»

План мероприятия

1. 10:00-10:30 Приветственный кофе
2. 10:30-13:00 Лекции
3. 13:00-14:00 Перерыв на обед
4. 14:00-16:00 Практические занятия
5. 16:00-16:30 Кофе пауза
6. 16:30-18:30 Разбор клинических случаев
7. 18:30-19:30 Ответы на вопросы

План образовательных мероприятий

I. Лекционный материал

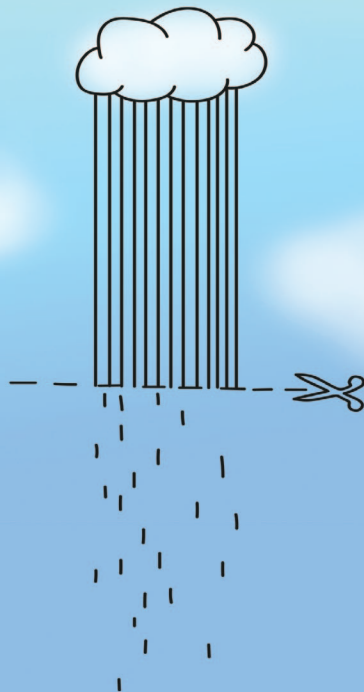
1. Заболевания, сопровождающиеся нарушением мочеиспускания
2. Инструменты для диагностики нарушений мочеиспускания, используемые в рутинной клинической практике
3. Приборы для использования по месту возникновения потребности в медицинской помощи (Point of care)
4. Телемедицинские технологии – вспомогательный инструмент для диагностики и ведения пациентов с нарушениями мочеиспускания
5. Стратегия ведения пациентов с нарушениями мочеиспускания с применением приборов Point of care
6. Экономические и финансовые вопросы ведения пациентов с нарушением мочеиспускания с применением приборов Point of care

II. Практические занятия

1. Административные вопросы: создание аккаунта врача, подтверждение статуса врача, разбор вопросов
2. Освоение использования портативного урофлоуметра «ФлоуСелфи»:
3. Освоение использования портативного мочевого анализатора «АМП-01»:
4. Освоение работы с медицинским хабом
5. Заполнение электронного дневника мочеиспускания
6. Оценка интегративных данных, полученных в ходе суточной урофлоуметрии, суточного выполнения общего анализа мочи и ведения электронного дневника мочеиспускания в домашних условиях
7. Расчет стоимости услуг в клинике и на дому

III. Разбор клинических случаев

1. Хроническая/рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей
2. Посткоитальный цистит
3. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
4. Гиперактивный мочевой пузырь
5. Сахарный диабет
6. Поведенческие нарушения мочеиспускания
7. Синдром хронических тазовых болей



По организационным вопросам: Шадеркина Виктория Анатольевна viktoriashade@uroweb.ru

Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
- »» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

Специальные корреспонденты:

- » Красняк Степан Сергеевич
 - » Зеленская Мария Петровна
 - » Болдырева Юлия Георгиевна
 - » Асланова Юлия Георгиевна
-
- »» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
 - »» Корректор: Болдырева Юлия Георгиевна

Тираж 999 экземпляров

Распространение бесплатное — Россия

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория — урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 105094, г. Москва, Золотая улица, 11. БЦ «Золото», офис 2Б12

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна! В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Материал подлежит распространению исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

