

**Интердисциплинарное руководство к качеству
ранней диагностики, диагностики и лечению
разных стадий рака предстательной железы**

проф. П. Альтхаус – 2013

КЕН Berlin



Urologie

Что такое положения S3?

- ✓ **Помощь в принятии врачебных решений**
- ✓ **Рекомендации к действию на основе лучших доступных на настоящий момент медицинских знаний**
- ✓ **Отсутствие положения: в обоснованных ситуациях необходимы отклонения**

Beteiligte Organisationen

- 1) **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**
- 2) **Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)**
- 3) **Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)**
- 4) **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**
- 5) **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie u. Onkologie (DGHO)**
- 6) **Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)**
- 7) **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)**
- 8) **Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)**
- 9) **Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)**
- 10) **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)**

Классификация положений

S1	Экспертное мнение без систематической обработки литературы и без принятия решений по установленным правилам
S2	Систематический поиск литературы <i>или</i> Установленный и прозрачный процесс принятия решений
S3	Междисциплинарная работа Систематическая обработка и оценка литературы Отрегулированный процесс принятия решений Степень рекомендации складывается из методического качества литературы

Степень рекомендации положения

А должно !!!

В следует!

О возможно



Ранняя диагностика

Эпидемиология

Диагностика

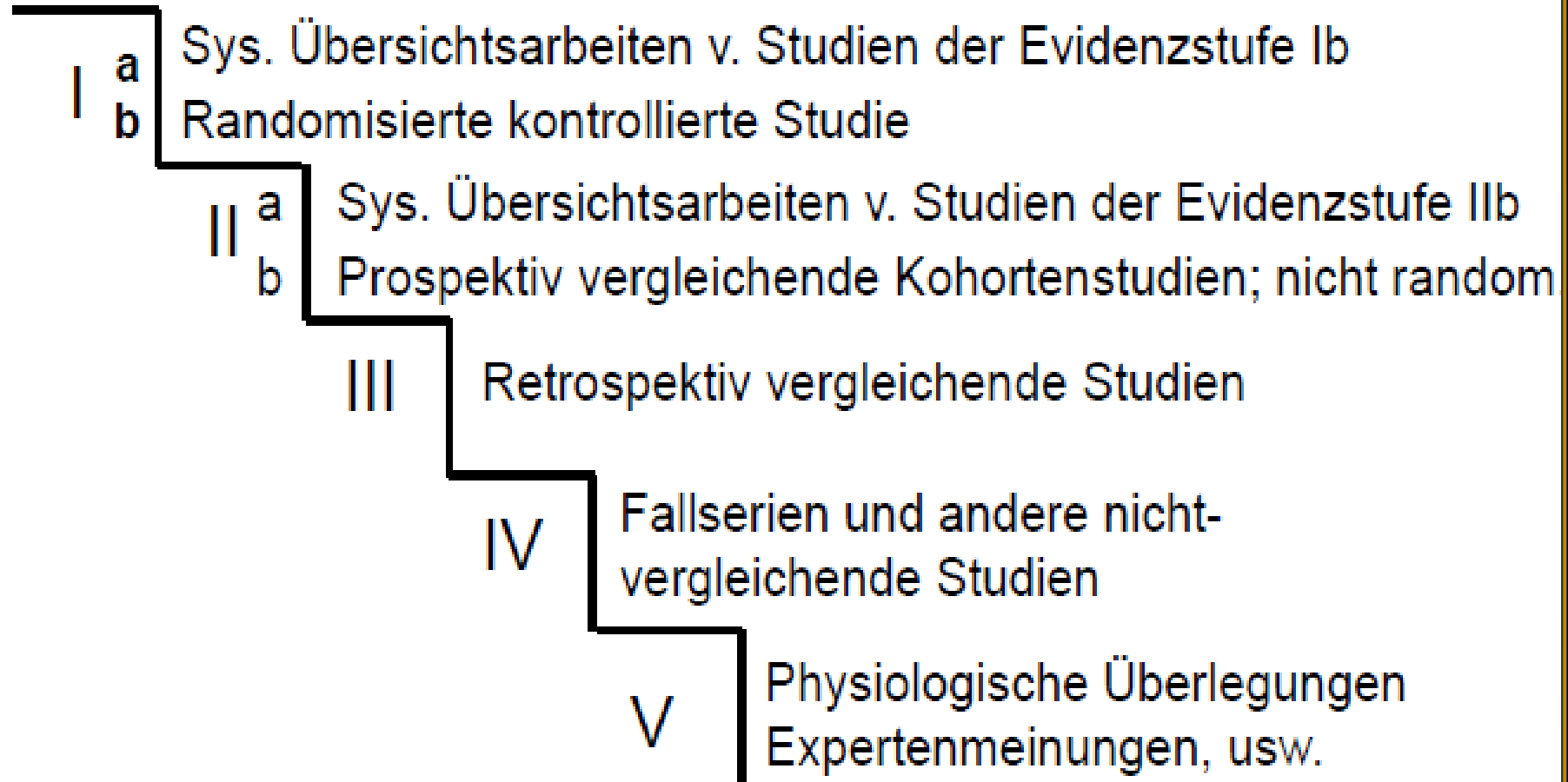
Терапия

Последующий уход

Рекомендации по
образу жизни

Положения-S3 по карциноме простаты

Лестница доказательств



	Empfehlungen/Statements		Empfehlungs-grad
„ДОЛЖНО“	Настоятельно рекомендуется N = 111	Высококачественные доказательства (LOE 1)	A
„следует“	Рекомендуется N = 37	Хорошие доказательства (LOE 2)	B
„ВОЗМОЖНО“	Открыто N = 27	Слабые доказательства (LOE 3 / 4)	0



Степень доказательств определяет степень рекомендации

Факторы, уменьшающие или увеличивающие степень рекомендации :

- **клиническая релевантность**
- **этические аспекты, предпочтения пациентов**
- **Последовательность и эффективность исследований**
- **Применимость к целевой группе пациентов**
- **Осуществимость в повседневной медицинской помощи**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В ФРГ

Инциденция

- в 25,4% самое частое раковое заболевание у мужчин
- 60.000 новых заболеваний ежегодно
- средний возраст заболеваний 69 лет

Проблема: Демографическое развитие
(37% мужчин старше 60 лет)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Каждый 6-й мужчина после 50 лет
заболевает раком предстательной железы
= 60.000 в год

Но умирает от рака предстательной
железы „только“ каждый 33!
= 12.000 в год

Расходы на лечение в 2002 в ФРГ
= 1,2 миллиарда Евро !

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В ФРГ

Смертность:

- 10,1% от всех раковых заболеваний у мужчин (3 место)
- 12.000 смертельных случаев ежегодно

Факторы риска

**Самым важным фактором
возникновения рака
предстательной железы является
возраст**

Факторы риска

**Мужчины, у которых отцы и братья
болели раком предстательной
железы, имеют удвоенный риск
заболеть им в течение своей жизни**

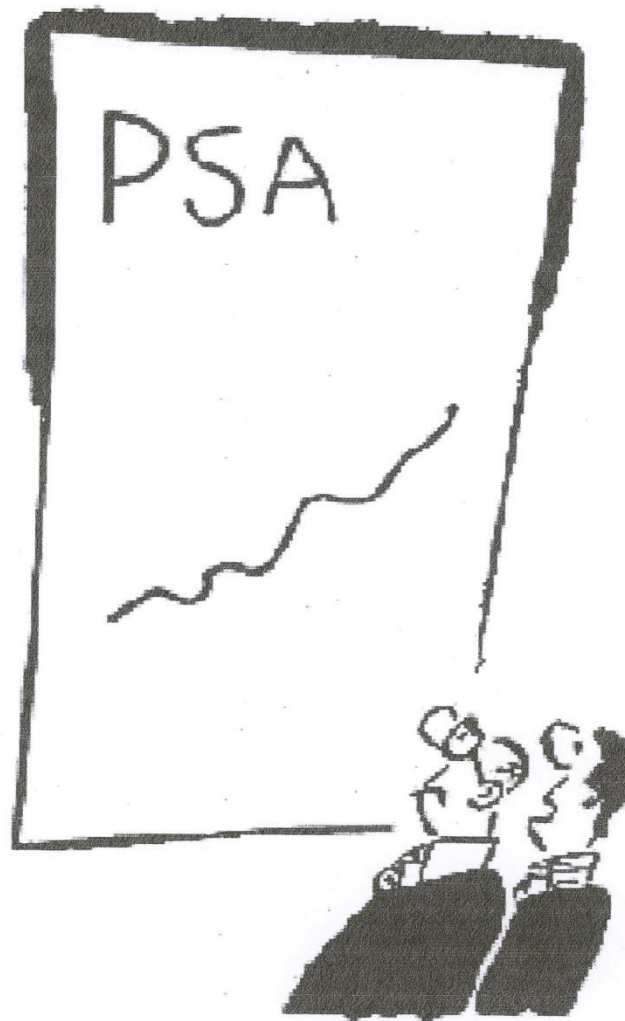
PSA

**Определение PSA для ранней
диагностики рака предстательной
железы является драгоценным
инструментом**

если !!!

очень тщательно

относиться к результатам



I think we should invest
in this PSA company.

PSA

**Ранняя диагностика
с помощью PSA
обнаруживает карциномы,
которые без этого никогда
не обнаруживались
и не нуждались в лечении**

PSA

Возрастные нормальные концентрации

Возраст	(нг/мл)
40 - 49	< 2.5
50 - 59	< 3.5
60 - 69	< 4.5
70 - 79	< 6.5

PSA

**В рамках ранней диагностики рака
предстательной железы
строго рекомендуется применять
опробированные и
сертифицированные
методы определения**

PSA

**При подозрительных цифрах
PSA надо исключить другие
факторы, которые тоже могут
повысить PSA и требуют
повторного определения**

PSA

При $PSA < 2$ нг/мл
рекомендуется контроль
каждые два года

При $PSA > 2$ нг/мл
рекомендуется контроль
ежегодно

РСА

скрининг

или

**профилактический
осмотр**

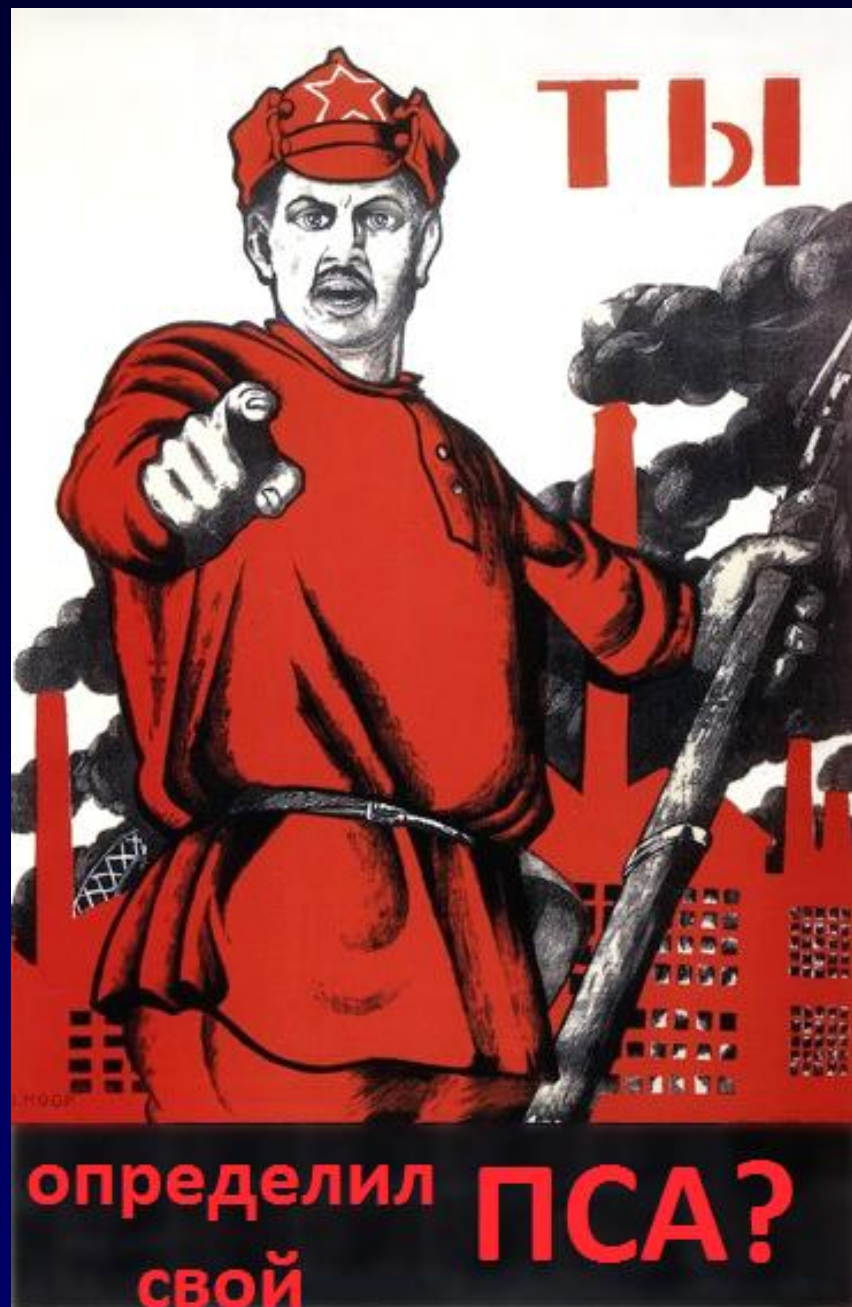
?

Резюме: польза скрининга не доказана!

PSA

Вследствие определения PSA
обнаруживаются карциномы
простаты, которые
в течение жизни никогда бы
не диагностировались

Рост заболеваемости
в 1979-2002
в 4,8 раз



РСА

Ранняя диагностика

DRE

TRUS

+ ➡ подозрительно ➡ +

PSA

8 – 12 проб
биопсии

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первичный диагноз 2009 год

90% → локализованное заболевание → излечимо

10% → распространённое заболевание →
неизлечимо

Асимптоматический рак ($<T3$) → излечим

Симптоматический рак ($>T3$, M1) → неизлечим

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В а ж н о

**Нет диагноза без гистологического
подтверждения**

Биопсия предстательной железы

Показания

- контролируемые цифры PSA > 4 нг/мл
- подозрительный результат трансректального исследования
- подозрительное повышение PSA

Биопсия предстательной железы

Методика

- под трансректальным ультразвуковым контролем
- дополнительно нужна биопсия пальпаторно подозрительных очагов
- как правило, надо забрать от 10-12 тканевых цилиндров

Биопсия предстательной железы

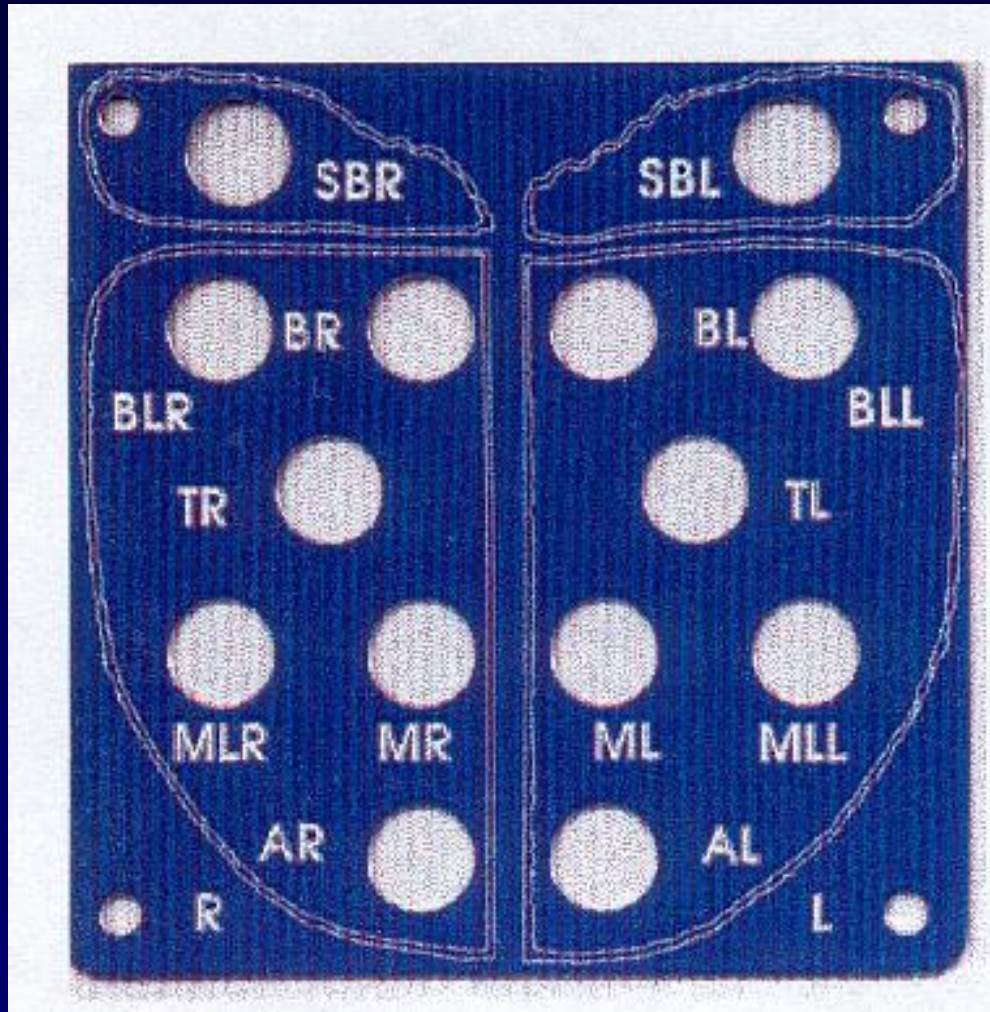
- Надо провести профилактическое применение антибиотиков
- Рекомендуется инфильтративная перепростатическая анестезия

Биопсия предстательной железы

Повторная биопсия

- High-Grade PIN
- Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)
- Подозрительные цифры PSA в динамике

Стандартизация биопсии



PROSTATAKARZINOM - DIAGNOSTIK

T N M G

PSA

DRU

TRUS

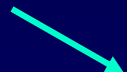
от 8 до 12
проб биопсий

Sonographie

Печень,
Почки,
Мочевой
пузырь

Skelettszintigraphie

CT, MRT, PET



Дополнительная диагностика

КТ или МРТ:

PSA > 10 нг/мл

Gleason $\geq$ 8

pT3 - 4

Скелетная сцинтиграфия:

PSA $\geq$ 20 нг/мл

Gleason $\geq$ 8

pT3 - 4

Боли в костях

ПЭТ/КТ: при рецидиве рака

после лечения

PSA после операции: > 1 нг/мл

PSA после лучевой терапии: > 2 нг/мл

Стратификация по риску

Низкий риск:

PSA $\leq$ 10 нг/мл
Gleason $\leq$ 6
pT1c – 2a

Средний риск:

PSA $>$ 10 нг/мл
Gleason = 7
pT2b

Высокий риск:

PSA $>$ 20 нг/мл
Gleason $>$ 8
pT2c – 3c

Клинические стадии

T1–2 No Mo → местно ограниченный рак

T3–4 No Mo → местно распространённый рак

N1–3 и/или M1 → метастатический рак

ОНКОЛОГИЯ

Основные правила

- Локализованное заболевание → → → Локализованное лечение
- Распространённое заболевание → → → Системное лечение
- Куративно или Паллиативно

AFTER PUBERTY

PROSTATE MAKES

SEMEN ...

AFTER FIFTY

IT MAKES

TROUBLE !

Лечение

Главная проблема:

«Лечение рака возможно, если это необходимо и необходимо, если это нужно».

W. F. WHITMORE
Cancer 67, 1091 (1991)

Лечение

No best treatment exists, and the therapy should be tailored to the **size** and **grade** of the tumor, the **age** of the patient, and the impact of **complications** of various therapies on the individual patient.

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методы лечения

- ❖ Ждать и наблюдать
- ❖ Активное наблюдение
- ❖ Оперативное лечение
- ❖ Лучевая терапия
- ❖ Комбинированное оперативное и лучевое лечение
- ❖ Гормонотерапия
- ❖ Химиотерапия
- ❖ Обезболивающая терапия

РСА

Актуальная ситуация в ФРГ в 2009

У 68 % всех пациентов

(< 70 лет) с локализованным ПСА

проводится радикальная операция

ПОЧЕМУ ?

РСА

Гипотеза: излечение может быть достигнуто только путём удаления органа.

Факты: 30% всех пациентов не вылечиваются после радикальной операции.

Причины: недостаточные знания опухолевой биологии.

РСА

НОВЫЕ ПОЗНАНИЯ

Независимо от того, лечить или не лечить, 10-летняя выживаемость больных раком предстательной железы с низким профилем риска составляет

> 90 %

Регистр онкологических заболеваний
Берлин - Бранденбург
2003 - 2005

РСa pT1 до pT3

70 % Радикальные операции

15 % Облучение

15 % Выжидательная стратегия

Необходимо новое мышление !

Актуальная дилемма

- Сверхдиагностика
- Мало думают

Решение: современное мышление !

Почему так много операций ?

- Незнание
- D R G
- „Купленный пациент“

Куда идет направление



РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ждать и наблюдать



Возраст > 75 лет



Рак ≤ 2 из 10 цилиндров биопсии



Gleason < 6



PSA ≤ 2 нг/мл выше возрастной нормы

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Активное наблюдение

- $\text{PSA} \leq 10$ нг/мл
- $\text{Gleason} \leq 6$
- T1c - T2a
- Опухоль $\leq$ в 2-х цилиндрах от 10-ти проб биопсии
- $\leq 50\%$ опухоли в цилиндрах биопсии
- Продолжительность жизни < 10 Jahre

Наблюдение: PSA + DRU: каждые 3 месяца
повторная биопсия через 6 месяцев

Переход к активному лечению: удвоение PSA < 3 лет
Gleason при повторной биопсии > 6

Различие АК/ВО

- „Active Surveillance“
(активный контроль)
Откладывание лечебной терапии
- „Watchful Waiting“
(внимательное ожидание)
Наблюдение с возможным
лечением при симптомах

Метод активного контроля

Для назначения **должны** быть
выполнены следующие параметры:

- Показатель ПСА ≤ 10 нг/мл;
- Шкала Глисона ≤ 6 ;
- T1c и T2a;
- Опухоль в ≤ 2 биоптатах;
- ≤ 50 % опухоли в одном биоптате.

Метод активного контроля

В течение первых двух лет опухоль **должна** контролироваться каждые три месяца с помощью определения ПСА и DRU. В случае стабильного показателя ПСА, обследование проводится раз в шесть месяцев. Биопсии проводятся каждые 12-18 месяцев.

Метод активного контроля

- доказательства -

Name	n	Tumorspez. Überleben	Progression
Klotz (2010)	453	99%	35%
Van den Bergh (2008)	616	99,8%	14%
Soloway (2008)	99	100%	9%
Dall'Era (2008)	321	100%	24%
Van As (2008)	326	100%	20%
Kakehi (2008)	134	100%	17.7%
Carter (2007)	407	100%	25%

Терапия при локально ограниченном РПЖ

Пациенты с локально ограниченным РПЖ, для которых применимо местное лечение, **должны быть проинформированы** не только о таких методах лечения, как радикальная простатэктомия, лучевая терапия и брахитерапия, но и об активном контроле (Active Surveillance)

Оперативные методы

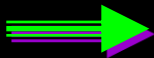
 **Радикальная посади́лённая простатовезикуле́ктомия**

 **Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия с комбинацией тотальной промежностной простатовезикуле́ктомии**

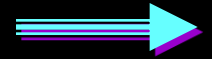
 **Лапароскопическая внутрибрюшинная радикальная простатовезикуле́ктомия**

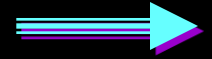
 **Лапароскопическая внебрюшинная простатовезикуле́ктомия**

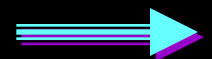
Оперативная терапия

Радикальная операция  **удаление органа с региональными лимфоузлами**

Тотальная операция  **удаление органа без региональных лимфоузлов**

R0  **опухоль полностью удалена**

R1  **1 край положительный**

R2  **больше одного положительного края**

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Радикальная простатомиктэктомия

Цель: полное удаление предстательной железы вместе с семенными пузырьками с большой вероятностью Ro-Резекции

Показания: местно ограниченный рак во всех группах риска и прогресса во время активного наблюдения

Оперативное лечение

Отдалённые результаты после
радикальной операции стадии T1-T2

10-летняя выживаемость больных ⇒ ⇒ ⇒ 84%

10-я выживаемость свободно от опухоли ⇒ 76%

Проблемы:

большая, сложная операция
80 % эректильная дисфункция
10 % недержание мочи
8 % стриктуры

Оперативное лечение

Отдалённые результаты после лапаро-скопических и промежностных операций

Пока нет результатов рандомизированных исследований

Проблемы лапароскопии: - высокое число положительных краёв (до 40%)
- ограниченная лимфаденэктомия

Проблемы промежностных операций:
- недержание кала
- ограниченная лимфаденэктомия
- двухступенчатая операция

Лучевая терапия

Лучевая терапия постоянно улучшается и является альтернативой оперативному лечению

10-летняя выживаемость больных $\Rightarrow$ 74% !

10-я выживаемость свободно от опухоли $\blacktriangleright$ 68%

Проблема: PSA

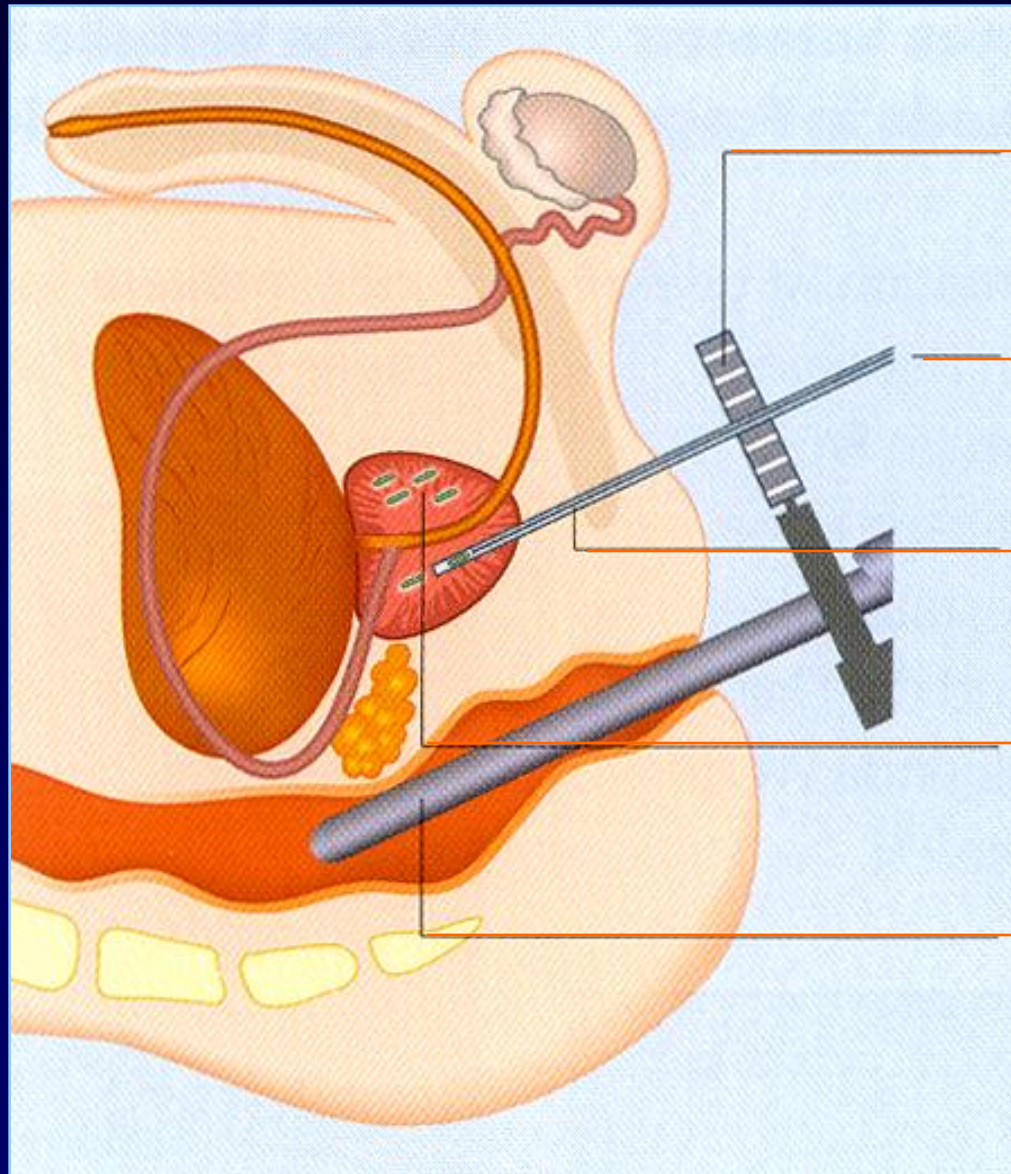
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

МЕТОДЫ

- 3 D - конформальная лучевая терапия
- LDR - брахитерапия
- HDR - брахитерапия
- IMRT

PCa - LDR-Brachytherapie



Schablone
zur Positionierung der Nadeln

Mandrin
zum Schieben der Seeds in
der Hohnadel

Nadel
zum Einsetzen der Seeds

Seeds
heilen PCa durch Strahlung

Transrektale Ultraschallsonde
zur Visualisierung der Prostata

LDR - БРАХИТЕРАПИЯ

**Интерстициальная LDR - монотерапия
показана для лечения местно
ограниченного рака предстательной железы
с низким профилем риска**

Брахитерапия

Показания

- T1a - T2a
- Меньше 7 по Gleason
- PSA < 10 нг/мл
- Объём простаты < 60 мл
- max. Uroflow > 15 мл/сек

Лучевая терапия

3-мерное
комформальное
наружное облучение

Брахитерапия
(125 J; 103 Pd)

Суммарная доза: 50-70 Gy

Единичная доза: 1,2 Gy/день

Длительность: 6 недель

Суммарная доза: 100-140 Gy

GD = ED

Длительность: 1 час

Лечение

КУРАТИВНО

или

ПАЛЛИАТИВНО

T1 - T2

> T3

?

?

T3

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение местно распространённого рака

**Радикально простатэктомия является
первичным звеном в лечении местно
распространённого рака**

Локально прогрессирующий РПЖ

Пациенты со степенью Т-3 должны быть предупреждены о риске позитивных краев разреза

➡ рецидив болезни

➡ адъювантные меры

Операция и лучевая терапия при локально прогрессирующей стадии

5.42 Пациентам с локально-прогрессирующей карциномой простаты и планируемой локальной терапией должны быть разъяснены недостатки и преимущества, как радикальной простатэктомии с лимфоденэктомией, так и лучевой терапии с дополнительной ограниченной во времени гормонотерапией.

➤ *Степень рекомендации А, Общее согласие экспертов*

➤ *Общее голосование: 83 %*

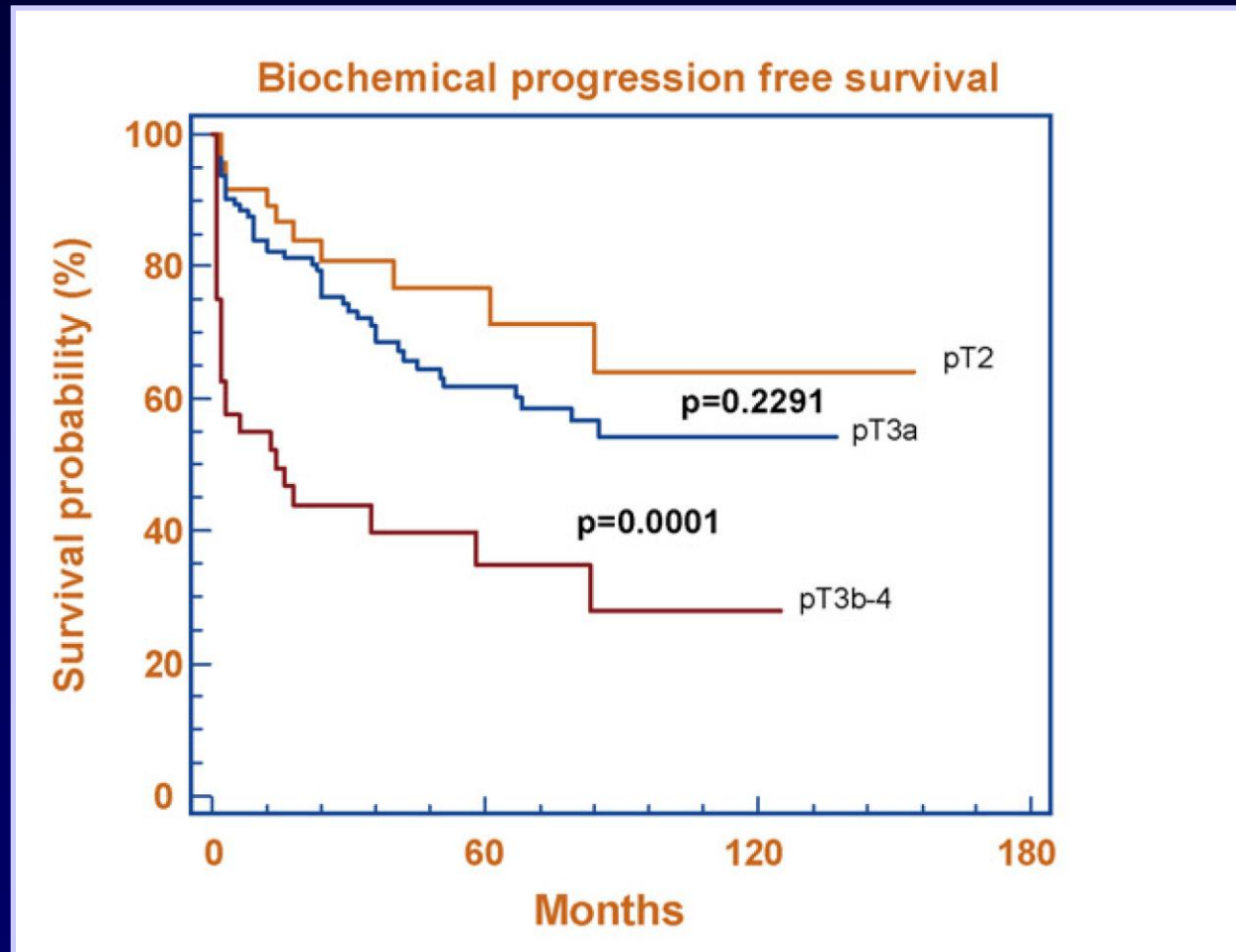
Операция при локально прогрессирующей стадии

5.40 Пациентам с карциномой простаты клинической стадии Т3, желающим проведения радикальной простатэктомии, должно быть разъяснено о повышенном по сравнению с локально ограниченной карциномой простаты риске позитивных краев разреза и рецидивов болезни, а также, как следствие, необходимости дополнительных средств (например, гормонотерапии, лучевой терапии).

Степень рекомендации А, LoE для позитивных краев разреза и рецидива: 2+; Общее согласие экспертов

Общее голосование: 82 %

Операция при клинически одностороннем РПЖ Т3а (n=235)



Терапия pN+

После операции при pN+ **может** быть предложена гормонотерапия. Лечебное значение pLA или лучевой терапии тазовых путей оттока лимфы не выяснено.

Лимфаденэктомия при локально прогрессирующей стадии

5.50 При карциноме простаты клинической стадии T3 прежде радикальной простатэктомии следует рекомендовать расширенную тазовую лимфаденэктомию.

Степень рекомендации B, LoE2+

Общее голосование: 100 %

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение местно распространённого рака

После радикальной простатэктомии
в стадиях T3 примерно половина
больных нуждаются в
дополнительной гормоно
или лучевой терапии

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение местно распространённого рака

Перкутанная 3D-конформальная лучевая терапия или IMRT

Комбинация перкутанной лучевой терапии с
гормонотерапией достоверно лучше, чем одна
гормоно- или одна лучевая терапия

Радикальная простатэктомия и гормонотерапия

До РПЭ при локально-ограниченном и
локально-прогрессирующем РПЖ
неoadъювантная гормонотерапия
проводиться **не должна**

Радикальная простатэктомия и гормонотерапия

После РПЭ при гистологически локально-ограниченной, а также локально-прогрессирующей опухоли (pN-, ПСА = 0) **не должны** вводиться адъювантные гормоны.

Исключение Глисон 8-10

Лимфаденэктомия (pLA)

- Следует удалить по крайней мере десять лимфоузлов. Лечебная польза под вопросом.
- Гистология лимфоузлов **может** послужить основой для адъювантной гормонотерапии.

РАК ПРОСТАТЫ

Обследование после радикальной операции или лучевой терапии

**Только определение PSA
у асимптоматических больных**

**после операции: 1-й год: каждые 3 месяца PSA
2-5 год: каждые 6 месяцев PSA
с 5-го года: 1 раз в год PSA**

**после лучевой
терапии:**

**1-й год: каждые 6 месяцев PSA
2-5 год: каждые 6 месяцев PSA
с 5-го года: 1 раз в год PSA**

Рецидив после операции

Диагностический алгоритм

Операция



$PSA \geq 0,2$



Контроль через 2 месяца



$PSA > 0,2$ (не больше 1,0 !)



МРТ, Сцинтиграфия, ПЭТ/КТ



Локальный рецидив



Системное заболевание

Рецидив после лучевой терапии

Диагностический алгоритм

Лучевая терапия



$PSA \geq 2,0$ над надиром



Контроль через 2 месяца



$PSA > 2,0$ над надиром



МРТ, Сцинтиграфия, ПЭТ/КТ

Локальный рецидив

Системное заболевание

П р о с т а т а – это орган,
созданный и нецелесообразно
размещённый Богом в час гнева,
чтобы бичевать мужские существа,
как грешных, так и невинных.

Др. Адольф Лоренц (1854-1946)

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Характеристика

- Паллиативно
- Риск побочных действий
- Гормонотерапия сразу же замедляет прогресс заболевания,
но не продлевает выживаемость

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Виды

- Двухсторонняя орхиэктомия
- LHRH - аналоги
- LHRH – антагонисты
- Антиандрогены

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

П р и м е н е н и е

- Сразу
- Отсрочено
- Постоянно
- Интермитирующий

ГОРМОНОТЕРАПИЯ - сразу

- **PSA > 50 нг/мл**
- **Время удвоения PSA < 12 месяцев**
- **ДГПЖ обструктивной формы**

ГОРМОНОТЕРАПИЯ - отсрочено

- **PSA < 50 нг/мл**
- **Время удвоения PSA > 12 месяцев**
- **Нет ДГПЖ обструктивной формы**

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Новая схема лечения

Начало: 160 мг DEGARELIX (Firmagon®)

через 1 месяц: 80 мг DEGARELIX

через 2 месяца: 80 мг DEGARELIX

после 3 месяца: каждые 6 месяцев

LEUPROLIDE ACETAT (Eligard 45®)

или ежегодно: HISTRELIN ACETAT (Vantas®)

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение костных метастазов

- Продолжение гормональной терапии
- Для профилактики скелетных осложнений при асимптоматических костных метастазах
4 мг цолендроновой кислоты (Zometa) каждые 3 недели в течение 1 года
- Будущие альтернативы бисфосфонатов
DENUSOMAB
TOREMIFEN

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение костных метастазов

- Перкутанная лучевая терапия при:
 - угрожающей параплегии
 - повышенном риске переломов
 - болях в костях, несмотря на обезболивающую терапию
- Радионуклиды при множественных костных метастазах и неудовлетворительной обезболивающей терапии

Radionuklidtherapie

Quadramet®

Samarium (^{153}Sm)

Lexidronam-Pentatrium

1,3 GBq/ml

ГОРМОНОНЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Характеристика

- Постоянное повышение PSA на фоне гормональной терапии
- Концентрация тестостерона < 50 нг/мл

ГОРМОНОНЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л е ч е н и е

➤ **Продолжение гормональной терапии**

➤ **4 - 6 циклов химиотерапии**

DOCETAXEL + PREDNISOLON

ГОРМОНОНЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Схема лечения

День 1: 8 мг Dexamethason p.o.:
12 – 3 – 1 час перед дачей Docetaxel
75 мг Docetaxel на м² поверхности тела в.в.

День 2-5: 5 мг PREDNISOLON 1 – 0 – 1

День 21: повторение цикла

Ожидаемая таргетная терапия: SIPULEUCEL-T
ARBIRATERON



«1-2-3 простата.»

Основные направления диагностики и лечения
при карциноме простаты, ДГПЖ и простатита.
Краткий обзор для урологов.

Версия для симпозиума

CAPRA-SCORE

Показатели	Цифры	Балл
PSA нг/мл	2,0 – 6,0	0
	6,1 – 10,0	1
	10,1 – 20,0	2
	20,1 – 30,0	3
	> 30	4
Gleason-Score	1 – 3 / 1 - 3	0
	1 – 3 / 4 – 5	1
	4 – 5 / 1 – 5	3
pT	cT1 / cT2	0
	cT3a	1
Положительные биопсии	< 34 %	0
	≥ 34 %	1
Возраст	< 50	0
	≥ 50	1

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новые терапевтические рекомендации

Баллы по CAPRA

Лечение

0 – 2



Активное наблюдение

3 – 4



Операция или облучение

5 – 6



Операция и/или облучение

+ гормонотерапия

7 – 10



Гормонотерапия

**Врачи общей
практики**

Урологи

Патологи

**Диагностическая
радиология**

Радиоонкологи

**Сертифицированный
компетентный
центр по простате**

**Нуклеарная
медицина**

**Терапевтические
онкологи**

Реабилитация

Клубы по интересам



Заключение

- ❑ Рак простаты не старческое заболевание
- ❑ Частота увеличивается с возрастом
- ❑ Несмотря на это смертность снижается!
- ❑ Не каждый пациент с раком предстательной железы нуждается в лечении!
- ❑ Умирают больше мужчины с РСА, чем от РСА!
- ❑ Рекомендуется профилактический осмотр
- ❑ Предотвращение возможно

**Медицинская наука достигла
таких больших успехов,
что вообще здоровых людей
не бывает.**

Aldous Huxley (1894-1963)
английский писатель

