Влияние задержки диагностики на догоспитальном этапе на результаты лечения больных с герминогенными опухолями яичка в Санкт-Петербурге

А.К. Носов[1], Э.М. Мамижев[1], С.А. Рева[1], Р.В. Новиков[2], А.В. Воробьев[1], Г.И. Гафтон[1], С.Б. Петров[1]
[1] ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ»;
[2] ФКУЗ «3-й военный госпиталь внутренних войск МВД РФ», Санкт-Петербург

***Контакты:** Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru*

За последние четверть века герминогенные опухоли (ГО) стали одним из немногих онкологических заболеваний, при которых возможно высокоэффективное лечение. Однако сохраняется недостаточная осведомленность молодых мужчин и врачей общей практики о герминогенных опухолях, что часто является причиной поздней обращаемости и возможных диагностических ошибок. Сокращение времени от обращения пациента до окончательной постановки диагноза может способствовать диагностике ГО яичка на ранних стадиях, уменьшению объема необходимых лечебных мероприятий и улучшению показателей выживаемости больных.

***Ключевые слова:** герминогенная опухоль, яичко, задержка диагностики, выживаемость*

Impact of delayed prehospital diagnosis on the results of treatment in patients with germinogenic testicular tumors in Saint Petersburg

A.K. Nosov[1], E.M. Mamizhev[1], S.A. Reva[1], R.V. Novikov[2], A.V. Vorobyev[1], G.I. Gafton[1], S.B. Petrov[1]
[1]N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation;
[2]Third Military Hospital of Interior Troops, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Saint Petersburg

Over the past quarter-century germ cell tumors are one of the few cancers for which highly effective treatment is found. However there is a lack of awareness of young men and general practitioners about germ cell tumors which is often cause of late medical aid appealability and potential diagnostic errors. Reducing the time between patient's medical aid appealability and final diagnosis may contribute to the diagnostics of germ cell tumors in the early stages, reducing the amount of treatment and improving survival rates.

***Key words:** germ cell tumor, testis, diagnostic delay, survival*

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) являются достаточно редкой патологией, составляя 1–1,5 % всех онкологических заболеваний мужчин и 5 % среди новообразований урогенитальной системы [1, 2]. Однако высокая заболеваемость и смертность в социально значимом возрасте (средний возраст пациентов 35 лет) определяют важность проблемы для специалистов [3]. В то же время данный вид опухолей стал одним из онкологических заболеваний, в лечении которых за прошедшие 3 десятилетия отмечен значительный прогресс [4]. Одновременно с появлением высокоэффективных схем химиотерапии встал вопрос о влиянии задержки диагностики на госпитальном этапе на выживаемость пациентов [5]. Этот период определяется как время от появления первых симптомов до дня установки диагноза и может зависеть от недостаточной осведомленности мужчин и врачей общей практики об этом заболевании, приводящей к поздней обращаемости, увеличению срока до направления пациентов в специализированные лечебные учреждения и часто служащей причиной возможных диагностических ошибок [6]. S.M. Ware и соавт. в 1980 г. и G.J. Bosl и соавт. в 1981 г. впервые обратили внимание на то, что задержка на диагностическом этапе коррелирует со стадией заболевания [7, 8]. Однако не все исследователи данного вопроса согласны с тем, что задержка диагностики влияет на клинический исход. [9–11]. В ходе исследования E. Huighe и соавт. выявлена взаимосвязь между задержкой диагностики и выживаемостью только при несеминомных герминогенных опухолях яичка (НГОЯ), но не при семиномных (СГОЯ) [6]. K.P. Dieckman в своем комментарии к этой работе отметил, что такой на первый взгляд четкий параметр, как диагностический интервал, при более внимательном рассмотрении может быть обманчивым и назвал задержку диагностики аналитической химерой, которую трудно сопоставить с выживаемостью [12]. В нашем ретроспективном исследовании произведен анализ догоспитального обследования пациентов, возможных причин задержки диагностики и ее влияния на выживаемость в зависимости от стадии и патоморфологии.

Цели исследования – определение длительности задержки диагностики при ГО яичка в зависимости от гистологического строения и стадии, оценка влияния длительности задержки диагностики на выживаемость пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 294 пациентов, проходивших лечение в стационарах города в период с 1998 по 2011 г., а также их анкетирования на момент последнего обращения к врачу. Из них 168 (57,1%) составили больные НГОЯ и 126 (42,9 %) – больные семиномой яичка. Средний возраст пациентов составил 34 года (от 16 до 65 лет).

Обследование проводилось согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) 2011 г. и включало в себя определение уровня опухолевых маркеров – α-фетопротеина (АФП), β-хорионического гонадотропина (ХГЧ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) мошонки, компьютерной томографии (КТ) грудной, брюшной полости и малого таза.

Для оценки влияния действий пациента и врача на своевременность установки диагноза были выделены 3 периода: время от появления первых симптомов и/или подозрения на новообразование яичка до обращения к врачу общей лечебной сети, время от первого обращения до орхфуникулэктомии и срок от хирургического этапа лечения до окончательной постановки диагноза.

Анализ влияния этих интервалов на стадию заболевания и выживаемость проводился при помощи log-rank-теста для определения независимых прогностических факторов, регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, метода селекции переменных forward stepwise. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc., Чикаго, США). С учетом большого разброса временных показателей средние значения статистически неинформативны, в связи с чем для оценки периодов была использована медиана длительности этих промежутков.

Результаты

При анализе симптомов заболевания на момент обращения пальпируемое образование яичка выявлено в 91,2 % случаев, сопровождающееся болью в мошонке в 48,8 %, боль в мошонке как единственный симптом отмечен в 8,2 %. Другие проявления отражали распространенность опухолевого процесса: симптомы интоксикации – 12,5 %, боль другой локализации – 15,9 %, пальпируемые лимфатические узлы (ЛУ) – 15,1 %.

Медиана времени от появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза составила 14 ± 2,4 нед в общей группе больных ГО яичка, у больных семиномой – 17 ± 4,9 нед и при НГОЯ – 13 ± 2,2 нед.

Медиана времени от появления первых симптомов и/или подозрения на новообразование яичка до обращения пациента к врачу составила 9,5 ± 2,4 нед, от первого обращения до орхфуникулэктомии – 3 ± 0,9 нед и от хирургического лечения до окончательной постановки диагноза – 2 ± 0,5 нед. Для семиномы эти интервалы времени составили соответственно 11 ± 2,7; 4 ± 1,4 и 2 ± 0,4 нед, а для НГОЯ соответственно 9 ± 2,1; 3 ± 1,1 и 2 ± 0,9 нед. Все различия в указанных интервалах на догоспитальном этапе оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

При распределении пациентов по стадиям заболевания медиана времени от первых симптомов и/или подозрения на новообразование яичка до окончательной постановки диагноза в общей группе составила для больных с I стадией 13 ± 4,2 нед, со II стадией 23 ± 6,7 и с III стадией 21± 4,1 нед соответственно; при семиноме: для больных с I стадией 14 ± 2,4 нед, со II стадией 25 ± 2,5 и с III стадией 28 ± 6,5нед; при НГОЯ: с I стадией 10 ± 2,6 нед; со II стадией 21 ± 6,1 и с III стадией 21 ± 5,2 нед (табл. 1).

Таблица 1. *Медиана времени задержки диагностики и ее влияния на стадию заболевания*

Группа	I стадия (недели)	II стадия (недели)	III стадия (недели)	Критерий достоверности Стьюдента
Общая группа	13,0	23,5	24,3	0,001
Несеминома	10,0	21,0	21,0	0,000
Семинома	14,0	25,5	28,0	0,001

При статистическом анализе была выявлена достоверная зависимость стадии заболевания от времени диагностической задержки, как для общей группы больных с ГО ($p < 0,001$), так и для больных семиномой ($p = 0,001$) и НГОЯ ($p < 0,001$).

Анализ результатов предоперационного обследования пациентов с ГО яичка показал, что УЗИ мошонки выполнено только у 40 %, КТ органов брюшной полости – у 45,1 %, КТ грудной клетки – у 29,8 %, МРТ малого таза – у 12,9 % больных. Рекомендуемый объем определения сывороточных маркеров (АФП, β-ХГЧ и ЛДГ) полностью выполнен в 14,9 % случаев: АФП и β-ХГЧ до операции – в 53,9 %, после операции – в 61,7 %; ЛДГ, как один из важных диагностических маркеров, исследована до операции в 14,9 %, после – в 22,0 % случаях.

Пятилетняя выживаемость в общей группе больных с ГО яичка составила 88,1 %, для семиномы –

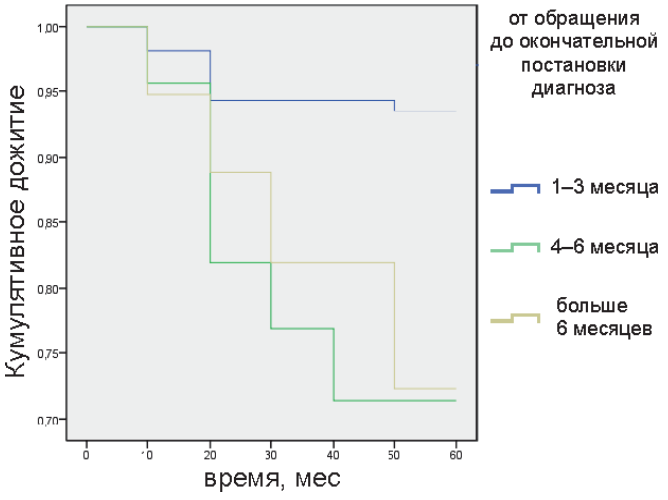

Рис. 1. *Расчет влияния поздней диагностики на стадию заболевания в общей популяции по методу Каплана–Майера*

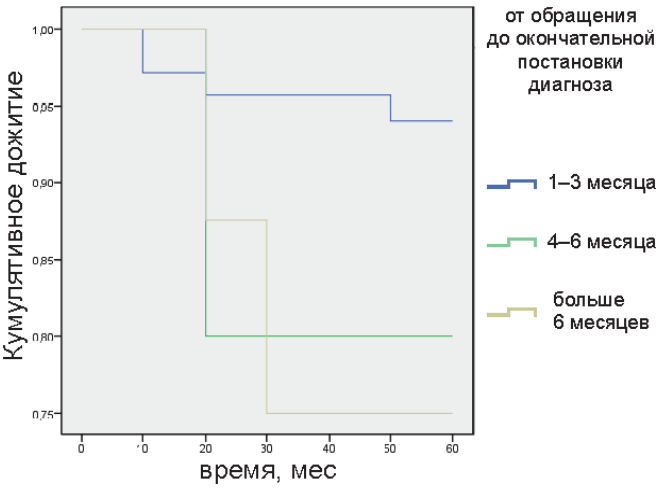

Рис. 2. *Расчет влияния поздней диагностики на стадию заболевания в группе больных с НГОЯ по методу Каплана–Майера*

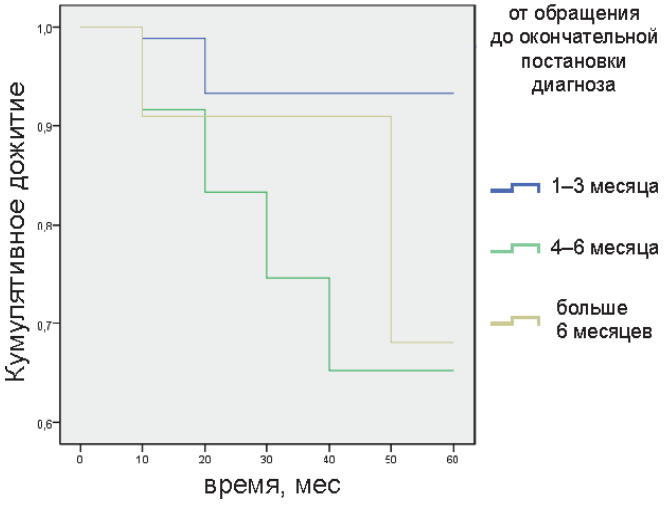

Рис. 3. *Расчет влияния поздней диагностики на стадию заболевания в группе больных с СГОЯ по методу Каплана–Майера*

90,4 % и 87,5 % – при НГОЯ. В нашем исследовании статистический анализ достоверно показал влияние времени от первого обращения к врачу до окончательной постановки диагноза на выживаемость пациентов в общей группе ($p < 0{,}004$) (рис. 1), и при НГОЯ ($p = 0{,}001$) (рис. 2). В группе пациентов с семиномой такой корреляции не выявлено ($p = 0{,}79$) (рис. 3). При этом в группе больных с НГОЯ отмечено ухудшение выживаемости как между больными с установленным окончательным диагнозом в течение 1–3 мес и 4–6 мес от обращения, так и между больными с верификацией в 4–6 мес и более от момента обращения.

Обсуждение

Ежегодно в России регистрируется около 1,5 тыс. (1479 больных в 2010 г.) новых случаев злокачественных новообразований яичка (С62). Грубый показатель по России составляет 2,25 $^{0}/_{000}$ (2010 г.) [1, 14, 15]. Наивысший уровень стандартизированного показателя зарегистрирован в 2010 г. в Камчатском крае (4,06 $^{0}/_{000}$), Карелии (3,64 $^{0}/_{000}$), Сахалинской области (3,25 $^{0}/_{000}$). В Санкт-Петербурге в 2010 г. учтено 47 новых случаев ГО яичка (грубый показатель 2,28 $^{0}/_{000}$, стандартизированный – 1,70 $^{0}/_{000}$) [14].

По уровню заболеваемости раком яичка Санкт-Петербург в 2010 г. занял 60-е место среди 81 региона России. В Санкт-Петербурге, как и в большинстве развитых стран Европы и США, в последние десятилетия отмечается рост уровня заболеваемости ГО яичка с процентом прироста в абсолютных цифрах за период с 1980 по 2008 г. 67,9 %. Однако при значительном приросте заболеваемости уровень общей выживаемости в Санкт-Петербурге остается на 25 % ниже, чем в США и странах Европы (табл. 2).

Низкий уровень выживаемости больных ГО яичка прежде всего обусловлен поздней диагностикой. Стадия заболевания остается основным фактором прогноза и выбора необходимого объема лечения [13]. При поздних стадиях выживаемость больных ГО яичка достоверно снижается (табл. 3).

До сих пор в Санкт-Петербурге диагностика ранних форм заболевания (I стадии) на 45,3 % ниже, чем в США, и на 32,2% ниже, чем в странах Европы (табл. 4).

Таблица 2. *Общая выживаемость (%) больных с ГО яичка в Санкт-Петербурге, США и Европе за период с 2002 по 2003 г. [3, 14, 16]*

Территория	Выживаемость	
	1-летняя	5-летняя
Санкт-Петербург	87,06	79,8
Европа	98,2	95,6
США	98,6	95,7

Таблица 3. *Наблюдаемая выживаемость (%) больных с ГО яичка (2002–2003 гг.) в зависимости от стадии заболевания в Санкт-Петербурге [14]*

Выживаемость	I	II	III	IV*	Стадия не уточнена
1-летняя	100,0	89,7	78,6	45,8	88,9
3-летняя	100,0	79,5	64,3	18,2	78,8
5-летняя	100,0	76,9	64,3	18,2	66,7

** Стадия указана по данным сведений из медицинских учреждений Санкт-Петербурга.*

Таблица 4. *Распределение (%) по стадиям больных с ГО яичка на момент установления диагноза в Санкт-Петербурге, США и Европе [3, 14, 16]*

Стадия	США 1996–2003 гг.	Европа 1996–2003 гг.	Санкт-Петербург		
			1994–1997 гг.	1998–2001 гг.	2002–2003 гг.
I	70	56,9	5,4	19,7	24,7
II	17	27,6	42,7	35,3	40,2
III	11	15,5	27,0	22,5	14,4
IV*	–	–	16,2	17,3	11,3
Без стадии	1	–	8,6	5,2	9,2

** Стадия указана по данным сведений из медицинских учреждений Санкт-Петербурга.*

Проведенная в нашем исследовании дискретная оценка времени от первых симптомов до окончательного стадирования демонстрирует, что основная задержка диагностики происходит за счет позднего обращения пациентов за медицинской помощью (до 11 нед) и на неспециализированном врачебном этапе (до 4 нед).

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что врачам первичного звена следует как можно раньше направлять больных с подозрением на ГО яичка в специализированный онкологический стационар, а не стремиться самостоятельно проводить обследование и выполнять орхфуникулэктомию и только после этого рекомендовать обратиться к онкологу. Это позволит значительно сократить время от обращения за медицинской помощью до орхфуникулэктомии, которая должна быть выполнена в течение нескольких дней после первого осмотра врачом.

В проведенной нами работе стадия заболевания достоверно зависела от времени задержки диагностики, однако влияние этого фактора на выживаемость продемонстрировано только для пациентов с НГОЯ. Вероятно, это связано с более агрессивным течением онкологического процесса, чем при СГОЯ.

Недостаточность знаний и несерьезное отношение к данной патологии врачей медицинских учреждений Санкт-Петербурга подтверждается и тем, что у 9,2 % пациентов стадирование не проводилось вообще, а в 11,3 % выставлена IV стадия болезни, в то время как такая рубрика вообще отсутствует в классификации TNM (2009 г., 7-е издание). Таким образом, более чем у каждого 5-го больного с ГО яичка на момент постановки диагноза и начала лечения истинная стадия болезни остается неизвестной, что делает невозможным выбор правильного лечения.

Более 90 % ГО у мужчин представлены новообразованиями яичка, т.е. могут быть отнесены к опухолям наружной локализации, доступным осмотру и пальпации. Тем не менее на момент обращения к врачу только у 40 % больных процесс ограничен яичком; у большинства пациентов лечение начинается при наличии метастатического поражения забрюшинных ЛУ (40 %) и отдаленных метастазов (20 %) [6]. По данным Б.П. Матвеева (2001), ситуация представляется еще более мрачной – из 798 больных с опухолью яичка, направленных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, только 155 (19,5 %) поступили с I и II стадией заболевания [13]. В последние годы в Санкт-Петербурге отмечается некоторое увеличение числа больных с ГО яичка в I стадии (см. табл. 3), что, по всей видимости, связано с более серьезным отношением молодых мужчин к своему здоровью, а также с повышением осведомленности врачей об этом заболевании. Однако эти цифры еще далеки от зарубежных показателей, что требует активного привлечения внимания к данной патологии, как населения, так и врачей первичного звена.

«Задержка на диагностическом этапе» – распространенный термин в зарубежной литературе. Так, S.S. Connolly и соавт. выделили 2 этапа задержки диагностики (DD, diagnostic delay) – симптоматический интервал, определяемый как время от появления симптомов до первого обращения за медицинской помощью, и диагностический интервал, время от обращения до постановки диагноза [17]. В данном исследовании симптоматический интервал превосходил или соответствовал диагностическому у 80 больных из 100, включенных в исследование [17]. Средний показатель до обращения за медицинской помощью в днях равнялся 29 (от 0 до 720 дней), интервал времени от обращения до установки диагноза – 7 (от 1 до 540) дней. Это наиболее современные данные литературы, характеризующие задержку на диагностическом этапе при опухолях яичка как проблему здравоохранения и медицинской образованности населения. В целом задержка диагностики составила 6 нед (от 1 до 104), что показывает значимое снижение с показанного той же группой авторов в 1987 г. интервала в 10 нед [18] и на порядок лучше результата, полученного в нашем исследовании. Анализ результатов опроса 667 мужчин в той же популяции позволил сделать вывод о том, что осведомленность населения позволила почти в 2 раза уменьшить интервал времени от появления симптомов до начала оказания медицинской помощи [19]. По нашему мнению, кроме перечисленных 2 этапов до-

госпитального периода, на которых может произойти задержка диагностики, не менее важное значение имеет и время от выполнения хирургического лечения до постановки окончательного диагноза, которое также анализировалось в нашей работе.

Однако этой проблеме уделяется недостаточное внимание. Ознакомление с литературой наводит на мысль о том, что онкологи в последнее время склонны, главным образом, обсуждать и популяризировать несомненно выдающиеся достижения в области лечения ГО яичка, уделяя недостаточно внимания анализу причин их поздней диагностики. Между тем своевременность диагностики оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. Результаты, полученные в нашем исследовании, соответствуют данным большинства зарубежных работ, подтверждая важность ранней диагностики и быстрого начала лечения.

Одной из главных причин поздней диагностики опухолей яичка является свойственное молодым людям стремление скрывать врожденные дефекты и возникающие недуги, особенно если это касается столь интимной локализации, как половые органы. Эпидемиологические и психологические исследования среди онкологических больных показали, что многие из них склонны длительное время заниматься самолечением [20]; кроме того, показано, что более низкий социальный класс ассоциирован с более распространенной стадией заболевания, что связано с поздней обращаемостью за медицинской помощью [21]. Опухоли яичка в ранних стадиях не сопровождаются болями или другими неприятными субъективными симптомами, в связи с чем долго не возникает дополнительных стимулов для обращения к врачу [13]. У больных нашей группы симптомы заболевания возникали задолго до обращения в медицинские учреждения (медиана времени 9,5 ± 2,4 нед), что составило более 70 % периода от первых признаков болезни до окончательного стадирования.

Опухоли яичка являются редким заболеванием и поэтому недостаточно хорошо известны врачам общей практики, хирургам поликлиник и медицинских комиссий при военкоматах. Естественно, что, выявив патологию мошонки, врач в первую очередь думает о банальных процессах – гидроцеле, гематоцеле, орхиэпидидимите, перекруте семенного канатика или придатка яичка и не всегда выполняет исследования, непосредственно направленные на диагностику злокачественного новообразования (УЗИ мошонки, забрюшинных ЛУ, почек и печени, анализ крови с целью определения уровня опухолевых маркеров, рентгенологическое исследование органов грудной полости). Медиана времени этого «неспециализированного» этапа составила 3 ± 0,9 нед, что заняло еще 20 % всего времени до постановки диагноза; только 10 % общего периода было затрачено на специализированном этапе (2 ± 0,5 нед). Таким образом, ранняя переориентация больных с ГО яичка в специализированные онкологические учреждения может значимо сократить время диагностического периода.

P. Albers и сооавт. рекомендуют при осмотре пациента и изучении анамнеза уделять должное внимание процессам, именуемым эпидемиологическими факторами риска развития опухолей яичка [16]. К числу таких факторов относят крипторхизм, атрофию или гипотрофию яичка с уменьшением его объема <12 мл, синдром Клайнфелтера, новообразования яичка у кровных родственников (отца и братьев), опухоль противоположного яичка (в том числе и тестикулярная интраэпителиальная неоплазия), а также бесплодие.

В типичных случаях опухоль определяется как участок уплотнения ткани яичка и на начальных стадиях обычно не вызывает болей. Тем не менее C.V. Comiter и соавт. считают, что упорные боли в мошонке могут быть ранним признаком злокачественного новообразования и должны рассматриваться как показание для УЗИ даже при отсутствии пальпаторных изменений [22]. Среди больных в нашем исследовании у абсолютного большинства пациентов первым симптомом было пальпируемое образование в мошонке 91,2 %, у половины сопровождалось болями; боль в мошонке как единственный симптом отмечен в 8,2 %, что подтверждает важность УЗИ у всех мужчин, предъявляющих жалобы на какие-либо изменения в мошонке. Пальпировать пораженные метастазами забрюшинные ЛУ удается только при их значительном увеличении. Чаще других пальпаторно определяются метастатически измененные надключичные ЛУ. У больных, перенесших в прошлом операции в пахово-мошоночной области, лимфооток от яичка извращается, в связи с чем сравнительно рано может появляться увеличение паховых ЛУ. В исследуемой группе больных пальпируемые ЛУ выявлены у 15,1 %, преимущественно они были представлены изменениями в левой надключичной области, что классифицируется как наличие отдаленного метастазирования и может быть принципиальным в выборе объема лекарственной терапии.

Исключительно важным для диагностики и стадирования ГО яичка является исследование сывороточных маркеров – АФП, β-ХГЧ и ЛДГ. Необходимо определять уровень опухолевых маркеров перед орхфуникулэктомией и затем еженедельно после ее выполнения, вплоть до нормализации показателей. К сожалению, рекомендуемый объем определения сывороточных маркеров в исследованной группе выполнен только у 14,9 % пациентов, что делает невозможным адекватное прогнозирование и оценку эффективности лечения.

Лечение больных ГО яичка планируется на основе достоверных сведений о морфологической структуре новообразования и стадии процесса. На этапе установ-

ления клинической стадии ведущая роль принадлежит методам лучевой диагностики. КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза показана практически всем больным с ГО яичка с целью достоверного стадирования. Выполнение протокола лучевых методов обследования соответствовало рекомендациям ЕАУ только у 30 % пациентов в нашем исследовании.

Таким образом, на сегодняшний день в Санкт-Петербурге у большинства больных с ГО яичка к моменту начала лечения адекватное стадирование болезни не выполняется, что отрицательно сказывается на планировании терапевтических мероприятий.

Выводы

Несвоевременность обращения к врачу оказывает существенное влияние на результаты лечения больных с ГО яичка, что подчеркивает актуальность проблемы санитарно-гигиенической пропаганды среди населения и указывает на необходимость регулярных профилактических осмотров у врача-уролога.

Наряду с этим представляется важным проведение дополнительной онкологической подготовки врачей поликлинического звена, к которым пациенты обращаются в первую очередь. Любое уплотнение ткани яичка следует рассматривать как злокачественную опухоль, пока не доказано обратное.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с.
2. Manecksha R.P., Fitzpatrick J.M. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int 2009;104:1329–33.
3. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.
4. Воробьев А.В., Носов А.К. Диагностика герминогенных опухолей яичка, стадирование, факторы прогноза. Практ онкол 2006;25(1):16–23.
5. Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170:5–11.
6. Huyghe E., Muller A., Mieusset R. et al. Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population based study. Eur Urol 2007;52:1710–16.
7. Ware S.M., Al-Askari S., Morales P. Testicular germ cell tumors. Prognostic factors. Urology 1980;15:348–52.
8. Bosl G.J., Vogelzang N.J., Goldman A. et al. Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. Lancet 1981;15:348–52.
9. Toklu C., Ozen H., Sahin A. et al. Factors involved in diagnostic delay of testicular cancer. Int Urol Nephrol 1999;31:383–8.
10. Moul J.W., Paulson D.F., Dodge R.K., Walther P.J. Delay in diagnosis and survival in testicular cancer: impact of effective therapy and changes during 18 years. J Urol 1990;143:520–3.
11. Harding M., Paul J., Kaye S.B. Does delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome for men with non-seminomatous germ cell tumours? Br J Urol 1995;76:491–4.
12. Dieckmann K.P. Diagnistic delay in testicular csncer: an analytic chimaera or a worthy goal? Eur Urol 2007;52:1566–68.
13. Матвеев Б.П. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей мочеполовых органов. В кн.: Ошибки в клинической онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2001. С. 456–477.
14. Мирабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй, ч. I. Под ред. Ю.А. Щербука. СПб, 2011. 332 с.
15. Щербук Ю.А., Беляев А.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010 год, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Ежегодник Популяционного ракового регистра (№17). СПб, 2011. 336 с.
16. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on Testicular Cancer. Eur Urol 2008;53:478–96, 497–513.
17. Connolly S.S., Daly P.J., Floyd M.S. Jr. et al. Terminology and details of the diagnostic process for testis cancer. J Urol 2011;185:876–80.
18. Thornhill J.A., Fennelly J.J., Kelly D.J. et al. Patients' delay in the presentation of testis cancer in Ireland. Br J Urol 1987;59:447–51.
19. Casey R.G., Grainger R., Burler M.R. et al. Public awareness of testis cancer and the prevalence of testicular self-examination-changing patterns over 20 years. Urology 2010;76:915–8.
20. Scott S.E., Grunfeld E.A., Main J., McGurk M. Patient delay in oral cancer: a qualitative study of patients' experiences. Psychooncology 2006;15:474–85.
21. Vineis P., Fornero J., Magnino A. et al. Diagnistic delay, clinical stage, and social clas: a hospital based study. J Epid Commun Health 1993;47:229–31.
22. Comiter C.V., Benson C.J., Capelouto C.C. et al. Nonpalpable Intratesticular Masses Detected Sonographically. J Urol 1995;154:1367–69.