



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62739 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/00
A61B 5/107 (2006.01)
A61B 8/00
G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ТА ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u201102259

(22) 25.02.2011

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) ГРИГОРЕНКО В'ЯЧЕСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ,
ЩЕРБІНА ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що включає визначення віку хворого, рівня загального простатичного специфічного антигену в сироватці крові, пальцеве ректальне дослідження, проведення УЗД передміхурової залози, з виміром її об'єму та біопсію з патогістологічним дослідженням і визначенням диференціації пухлини за Глісоном та перевіркою діагностичної моделі за до-

помогою ROC-аналізу, який відрізняється тим, що додатково визначають співвідношення рівня загального і вільного простатичного специфічного антигену та щільності простатичного специфічного антигену і, за допомогою рівняння бінарної логістичної регресії, визначають ймовірність (р) сповнення передбачення стану доброякісної гіперплазії передміхурової залози серед пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози і при значеннях p більших 0,5 припускають стан доброякісної гіперплазії передміхурової залози, при p менших 0,5 - рак передміхурової залози, з показниками якості діагностичного тесту з загальною чутливістю 89,5 %, специфічністю 81,4 % та високою прогностичною силою за оцінками ROC кривої: площа під кривою - $R2 = 0,94$ і значимістю $p = 0,0001$.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до онкоурології і може бути використана для ранньої діагностики раку передміхурової залози та диференціальної діагностики з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Відомий спосіб комплексного аналізу факторів прогнозу у хворих локалізованим та місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози, взятий нами за прототип (1), який включає визначення віку хворого, рівня загального простатичного специфічного антигену в сироватці крові, пальцеве ректальне дослідження, проведення УЗД передміхурової залози, з виміром її об'єму та біопсію з патогістологічним дослідженням і визначенням диференціації пухлини за Глісоном та перевіркою діагностичної моделі за допомогою ROC-аналізу.

Недоліком способу є те, що метод не може бути використаний для первинної диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб диференціальної діагностики

раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози шляхом використання незалежних змінних, таких як вік досліджуваних, загальний простатичний специфічний антиген, індекс їх співвідношення та щільність простатичного специфічного антигену, а також лінійні розміри передміхурової залози одержані при УЗД в трьох проекціях, проведення біопсії з диференціацією за Глісоном, і за допомогою рівняння бінарної логістичної регресії визначають ймовірність настання події на стан доброякісної гіперплазії передміхурової залози серед пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози, визначають ймовірність (р) сповнення передбачення стану доброякісної гіперплазії передміхурової залози серед пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози і при значеннях p більших 0,5 припускають стан - доброякісна гіперплазія передміхурової залози, при p менших 0,5 - рак передміхурової залози, з показниками якості діагностичного тесту з загальною чутливістю 89,5 %, специфічністю 81,4 % та високою прогностичною

(13) U

(11) 62739

(19) UA

силою за оцінками ROC кривої: площа під кривою - $R^2=0,94$ і значимістю $p=0,0001$.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, що включає визначення віку хворого, рівня загального простатичного специфічного антигену в сироватці крові, пальцеве ректальне дослідження, проведення УЗД передміхурової залози, з виміром її об'єму та біопсію з патогістологічним дослідженням і визначенням диференціації пухлини за Глісоном та перевіркою діагностичної моделі за допомогою ROC-аналізу, згідно з корисною моделлю, додатково визначають співвідношення рівня загального і вільного простатичного специфічного антигену та щільності простатичного специфічного антигену і за допомогою рівняння бінарної логістичної регресії визначають ймовірність (p) сповнення передбачення стану доброякісної гіперплазії передміхурової залози серед пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози і при значеннях p більших 0,5 припускають стан доброякісної гіперплазії передміхурової залози, при p менших 0,5 - рак передміхурової залози, з показниками якості діагностичного тесту з загальною чутливістю 89,5 %, специфічністю 81,4 % та високою прогностичною силою за оцінками ROC кривої: площа під кривою - $R^2=0,94$ і значимістю $p=0,0001$.

Стосовно співвідношення вільного простатичного специфічного антигену (f-ПСА) і загального простатичного специфічного антигену (t-ПСА), то слід відмітити, що його широко використовують в клінічній практиці як критерій для диференціальної діагностики доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози. Цей показник дозволяє визначити категорії ризику раку передміхурової залози у чоловіків з загальним рівнем простатичного специфічного антигену від 4 до 10 нг/мл. З метою підвищення діагностичної цінності цього тесту, особливо у випадках діагностичного пошуку ранніх стадій пухлин, рекомендують враховувати вік хворого. Щодо показника щільності простатичного специфічного антигену, то на його рівень впливає не стільки вік, скільки об'єм передміхурової залози. Враховувати вплив збільшеного об'єму передміхурової залози на показник простатичного специфічного антигену необхідно також з-за того, що рак передміхурової залози майже у половині випадків зустрічається разом з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Спосіб диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози виконують наступним чином: для побудови прогностичних тестів використовують непараметричний метод бінарної логістичної регресії, яка дозволяє досліджувати залежність двох станів - раку передміхурової залози і доброякісної гіперплазії передміхурової залози - від незалежних змінних, таких як вік (роки), загальний простатичний специфічний антиген - t-ПСА (нг/мл), вільний простатичний специфічний антиген - f-ПСА (нг/мл), об'єм передміхурової залози -ПЗ (см куб.), співвідношення f-ПСА /t-ПСА*100 (%), щільність простатичного специфічного антигену - ПСА D (нг/мл/см куб.).

Коли мова йде про якусь подію, яка може відбутися, чи не відбутися, бінарна логістична регресія розраховує ймовірність настання події у залежності від значень незалежних змінних.

Ймовірність настання події для деякого випадку розраховують по формулі:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де $z = a + b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n$ - рівняння, яке розраховують логістичною регресією;

a - константа, яку визначає програма;

b_i - коефіцієнти, які розраховуються програмою;

x_i - значення незалежних змінних.

Якщо для p виходить значення менше 0,5, то припускають, що подія не відбудеться; в протилежному разі припускають появу події.

Для статистичного аналізу використовують пакети програм: Excel, корпорації Майкрософт; STATISTICA 8.0, StatSoft, Inc.; PASW statistics 18.0, SPSS, Inc.

Спосіб диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози був використаний у відділі онкоурології ДУ "Інститут урології АМН України" при дослідженні 177 пацієнтів, з яких з діагнозом рак передміхурової залози 105 і доброякісна гіперплазія передміхурової залози - 72. Всі спостереження, відповідно до градації раку за Глісоном. Ретроспективний аналіз результатів клінічних досліджень включає анкетний вік досліджуваних та такі показники, як t-ПСА загальне (нг/мл), f-ПСА вільне (нг/мл), та три лінійні розміри передміхурової залози одержані при УЗД - УЗД1 (мм), УЗД2 (мм), УЗД3 (мм).

Статистичні показники у загальній та окремих групах наведені у таблицях. 1,2,3.

Таблиця 1

Статистичні показники загальної групи досліджуваних

		вік	t-ПСА загал., нг/мл	f-ПСА вільне, нг/мл	УЗД1, мм	УЗД2, мм	УЗД3, мм
N	Валідні	177	177	175	177	177	177
	Пропущені	0	0	2	0	0	0
Середнє		65,60	12,191	1,261	1,261	43,13	45,78
Стандартна похибка середнього		,556	,6193	,0601	,0601	,756	,775
Медіана		66,00	9,990	1,050	1,050	42,00	45,00
Мода		67	4,5 ^a	,5	,5	44	45
Стандартне відхилення		7,403	8,2388	,7955	,7955	10,060	10,308
Дисперсія		54,810	67,878	,633	,633	101,205	106,264
Асиметрія		-,165	1,1П	1,210	1,210	,609	,592
Станд. похибка асиметрії		,183	,183	,184	,184	,183	,183
Екссес		-,373	,868	2,073	2,073	,587	,658
Станд. похибка екссесу		,363	,363	,365	,365	,363	,363
Мінімум		47	A	,2	,2	20	21
Максимум		83	39,2	4,8	4,8	73	75
Процентилі	25	60,50	6,360	,680	36,00	39,00	39,00
	50	66,00	9,990	1,050	42,00	45,00	45,00
	75	71,00	16,350	1,710	49,50	51,00	51,00.

Таблиця 2

Статистичні показники групи хворих на рак передміхурової залози (РПЗ)

		Вік	t-ПСА загал., нг/мл	f-ПСА вільне, нг/мл	УЗД1, мм	УЗД2, мм	УЗД3, мм
N	Валідні	107	107	105	107	107	107
	Пропущені	0	0	2	0	0	0
Середнє			15,603	1,246	1,246	41,08	43,25
Стандартна похибка середнього			,7881	,0765	,0765	,847	,807
Медіана			13,000	1,010	1,010	40,00	43,00
Мода			9,4 ^a	,8	,8	34 ^a	45
Стандартне відхилення			8,1521	,7836	,7836	8,760	8,344
Дисперсія			66,457	,614	,614	76,738	69,624
Асиметрія			,938	1,547	1,547	,208	,032
Станд. похибка асиметрії			,234	,236	,236	,234	,234
Екссес			,170	3,906	3,906	,045	,589
Станд. похибка екссесу			,463	,467	,467	,463	,463
Мінімум			2,7	,2	,2	20	21
Максимум			39,2	4,8	4,8	67	66
Процентилі	25	60,00	9,400	,705	35,00	39,00	39,00
	50	66,00	13,000	1,010	40,00	43,00	43,00
	75	70,00	19,810	1,705	48,00	48,00	48,00.

Таблиця 3

Статистичні показники групи хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ)

		вік	t-ПСА загал., нг/мл	f-ПСА вільне, нг/мл	УЗД1, мм	УЗД2, мм	УЗД3, мм
N	Валідні	70	70	70	70	70	70
	Пропущені	0	0	0	0	0	0
Середнє			6,975	1,283	1,283	46,26	49,64
Стандартна похибка середнього			,6023	,0978	,0978	1,330	1,409
Медіана			6,050	1,115	1,115	44,00	49,00
Мода			4,5	,5	,5	40 ^a	39
Стандартне відхилення			5,0388	,8181	,8181	11,129	11,792
Дисперсія			25,390	,669	,669	123,846	139,045
Асиметрія			1,891	,780	,780	,671	,485
Станд. похибка асиметрії			,287	,287	,287	,287	,287
Екссес			6,765	-,037	-,037	,083	-,375
Станд. похибка екссесу			,566	,566	,566	,566	,566
Мінімум			,4	,2	,2	28	28
Максимум			31,4	3,6	3,6	73	75
Процентилі	25	60,75	3,435	,583	39,75	40,00	40,00
	50	67,50	6,050	1,115	44,00	49,00	49,00
	75	72,00	9,532	1,943	52,25	57,00	57,00.

Середні значення змінних у групах на рак передміхурової залози (РПЗ) та доброякісну гіперплазію

передміхурової залози (ДГПЗ) що порівнюють t-критерієм, наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Порівняння середніх значень змінних у групах на рак передміхурової залози та доброякісну гіперплазію передміхурової залози

	Група	N	Середнє	Стандартне відхилення	Станд. похибка середнього
Вік, роки	РПЗ	107	65,21	7,216	,698
	ДГПЗ	70	66,19	7,696	,920
t-ПСА загальний, нг/мл	РПЗ	107	15,603	8,1521	,7881
	ДГПЗ	70	6,975	5,0388	,6023
f-ПСА вільне, нг/мл	РПЗ	105	1,246	,7836	,0765
	ДГПЗ	70	1,283	,8181	,0978
f/t-ПСА 100 (% f-nCA), %	РПЗ	105	9,13	5,273	,515
	ДГПЗ	70	22,45	12,901	1,542
Об'єм ПЗ, см куб.	РПЗ	107	43,04	22,494	2,175
	ДГПЗ	70	63,74	39,002	4,662
ПСА-щільн., нг/мл/см куб.	РПЗ	107	,444	,2998	,0290
	ДГПЗ	70	,135	,1176	,0141.

Покроковий метод введення змінної і відбір її для моделі виконують на основі критерію перевірки статистикою Вальдовського (Wald). В кінці

обчислень аналізують змінні, залучені до аналізу, і як вони впливають на якість прогнозу.

Результати обчислень наведені у таблицях 5-7.

Таблиця 5

Зведені обробки спостережень

Не зважені спостереження		N	Відсоток, %
Відібрані спостереження	Включені в аналіз	175	98,9
	Пропущені спостереження	2	1,1
	Всього	177	100,0
Не відібрані спостереження		0	,0
Всього		177	100,0.

Таблиця 6

Таблиця класифікації

Спостережені			Predicted		
			група		Відсоток коректних, %
			РПЗ	ДГПЗ	
Крок 1	група	РПЗ	94	11	89,5
		ДГПЗ	21	49	70,0
	Загальний відсоток				81,7
Крок 2	група	РПЗ	94	11	89,5
		ДГПЗ	13	57	81,4
	Загальний відсоток				86,3.

Таблиця 7

Змінні в рівнянні

		Коефіцієнт tбі, кон- станта a	Стандартна похибка	Вальд	Ступінь свободи	Значимість	Exp (B)	95 % довірчий, інтер- вал для EXP(B)	
								Нижня межа	Верхня межа
Крок 1	f_to_t_PSA	,234	,036	42,081	1	,000	1,264	1,178	1,357
	Константа	-3,664	,523	49,082	1	,000	,026		
Крок 2	f_to_t_PSA	,157	,038	16,879	1	,000	1,170	1,086	1,261
	PSA_D	-7,286	2,018	13,031	1	,000	,001	,000	,036
	Константа	-,854	,783	1,189	1	,275	,426		

На підставі таблиці 7 можна записати одержане рівняння регресії для оцінки імовірності стану доброякісної гіперплазії передміхурової залози у вигляді:

$z = -0,854 + 0,157 (\%f_PSA) - 7,286(PSA_D)$.
Програма не параметричної бінарної регресії вираховує також нові змінні прогностичну групу

prg 1 і прогностичну імовірність prg 1, які можна використати для подальшого аналізу. Побудова зв'язаних таблиць на основі дійсної групи група та прогностичної prg 1 дозволяє включити до аналізу метод таблиць 2 × 2 результати якої наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Таблиця спряженості: фактична група \ передбачена група

			Група передбачена програмою		Всього
			РПЗ	ДГПЗ	
Група фактична	РПЗ	Частота	94	11	105
		% в групі	89,5 %	10,5 %	100,0 %
		% в передбаченій групі	87,9 %	16,2 %	60,0 %
		% по таблиці (слою)	53,7 %	6,3 %	60,0 %
	ДГПЗ	Частота	13	57	70
		% в групі	18,6 %	81,4 %	100,0 %
		% в передбаченій групі	12,1 %	83,8 %	40,0 %
		% по таблиці(слою)	7,4 %	32,6 %	40,0 %
Всього	Частота		107	68	175
	% в групі		61,1 %	38,9 %	100,0 %
	% в передбаченій групі		100,0 %	100,0 %	100,0 %
	% по таблиці (слою)		61,1 %	38,9 %	100,0 %.

Серед 105 фактично хворих на рак передміхурової залози 94 були розцінені як хворі на рак (RP-Rightly Positive - істинно-позитивні результати), а 11 не вірно віднесені до групи з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (WN-Wrong Negative - хибнонегативні результати).

З 70 чоловіків з фактичним діагнозом доброякісної гіперплазії передміхурової залози 57 були правильно віднесені до цієї групи (RN-Rightly Negative - істинно-негативні результати) і 13 не

вірно оцінені як хворі на рак (WR-Wrong Positive - хибнопозитивні результати).

В якості чутливості тесту виступає частка істиннопозитивних результатів у сумарній кількості хворих на рак передміхурової залози:

$$\text{Чутливість} = \frac{RP}{RP + WN}$$

Під специфічністю тесту розуміють частку істинно-негативних результатів серед хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози:

$$\text{Специфічність} = \frac{RN}{RN + WP}$$

У нашому випадку загальна оцінка способу:

$$\text{чутливість} = 94/(94+11) = 0,895;$$

$$\text{специфічність} = 57/(57+13) = 0,814.$$

Для аналізу взаємодії чутливості і представництва діагностичного тесту, тобто цінності прогнозу, використовують також ROC криві. У таких графіках чутливість традиційно відображають по осі Y, а по осі X відображають специфічність. За допомогою кривої ROC чутливість і комплементарне значення представництва приводиться до

1. Чим більше вигнута крива ROC, тим більш точні прогнозовані результати тесту.

Спосіб пояснюють ілюстративним матеріалом.

На кресленні показані ROC-криві, де зміна порогового значення Z відповідає переміщенню по лінії графіка, а графік показує розпізнавальну здібність методики в цілому. Якість методики в цілому можна охарактеризувати часткою площі під кривою, яка наводиться у таблиці разом з графіком. Слід зауважити, що таблиця 9, яка побудована до ROC-кривої аналізу тесту теж показує високу значимість прогнозу.

Таблиця 9

Площа під ROC-кривою. Фактична ймовірність: Передбачена ймовірність

Площа	Стандартна похибка	Асимптотична значимість	Асимптотичний 95 % довірчий інтервал	
			Нижня межа	Верхня межа
,917	,022	,000	,875	,959

Наводимо приклади практичного використання цього рівняння у двох пацієнтів, що наведені в таблиці 10.

Таблиця 10

Розрахунок ймовірності стану доброякісної гіперплазії або раку передміхурової залози для двох нових пацієнтів

Шаблон таблиці для розрахунку ймовірності р для нових пацієнтів				
Показники з клінічних досліджень				
Показник	Пацієнт А		Пацієнт Б	
t-ПСА (загальний ПСА), нг/мл	9,40		13,20	
f-ПСА (вільний ПСА), нг/мл	0,40		3,80	
uzd 1(L), мм			44,00	
uzd2 (В), мм			50,00	
uzd3 (Н), мм			56,00	
v_pz (об'єм ПЗ), см куб. (розрахований апаратом УЗД)	53,00			
Показники, які розраховуються				
Показник	Формула		Результати розрахунку	
			Пацієнт А	Пацієнт Б
%f-ПСА (відсоток вільного ПСА), %	(f-ПСА)/(t-ПСА) •100		4,26	28,79
v_pz_розр (см куб.) ^{a)}	L•B•H•0,0005			62
ПСА D (щільність), нг/мл/см куб.	варіант 1	(t-ПСА)/(v_pz_розр.)		0,21
	варіант 2	(t-ПСА) / (v_pz)	0,18	
Z	-0,854+0,157(%f-ПСА)-7,286(ПСА D)		-1,49	2,14
Експонента e =	2,72			
Ймовірність ДГПЗ p=	1/[1+e [^] (-z)]=1/[1+2,72 [^] (-z)]= 1/1+0,37 [^] z		0,18	0,89
Ймовірність РПЗ, %	(1-p)•100 %		82,2	11,0
^{a)} розраховують вручну, якщо немає розрахованого апаратом УЗД				
вар. 1 - варіант розрахунку, якщо немає вирахованого при УЗД				
вар. 2 - варіант розрахунку, якщо є вирахований при УЗД				

Як свідчать наведені в таблиці дані, у пацієнта А з діагнозом доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ймовірність p = 0,18, або тільки 18,0 %, де p менше 0,5 - свідчить про доброякісну гіперплазію передміхурової залози, а ймовірність p = 0,82, або 82,2 %, де p більше 0,5 свідчить про

рак передміхурової залози; пацієнта Б з ймовірністю p = 0,89, або у 89,0 %, де p більше 0,5 відносять до групи з діагнозом доброякісна гіперплазія передміхурової залози, а з ймовірністю p = 0,11, або тільки 11,0 %, де p менше 0,5 відносять до групи рак передміхурової залози.

Ще приклад діагностики наведений у таблиці 11.

Хворий І., 1936 р.н. (амбулаторна карта №12194/09) направлений на консультацію в ДУ "Інститут урології АМН України" з приводу підозри на рак передміхурової залози. При пальцевому ректальному дослідженні - передміхурова залоза 45 × 45 мм, пальпується вузол. Загальний ПСА - 9,86 нг/мл, вільний ПСА - 1,6 нг/мл. При прове-

денні трансректального дослідження розраховано об'єм передміхурової залози - 66,5 см³. При біопсії з гістологічним дослідженням біоптату отримали результат: доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Дані хворого обчислені за запропонованим способом і як свідчать дані таблиці 11 з ймовірністю $p = 0,64$, або 64 %, де p більше 0,5, стан хворого визначають як доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Таблиця 11

Результати оцінки стану хворого пацієнта		
Шаблон таблиці для розрахунку ймовірності р для нових пацієнтів		
Показники з клінічних досліджень		
Показник	Пацієнт І	
t-ПСА (загальний ПСА), нг/мл	9,86	
f-ПСА (вільний ПСА), нг/мл	1,6	
uzd 1 (L), мм		
uzd 2 (B),мм		
uzd 3 (H), мм		
v_pz (об'єм ПЗ), см куб. (розрахований апаратом УЗД)	66,5	
Показники, які розраховують		
Показник	Формула	Результати розрахунку
		Пацієнт І
%f-ПСА (відсоток вільного ПСА), %	$(f\text{-ПСА}) / (t\text{-ПСА}) \cdot 100$	16
v_pz розр (см куб.) ^{a)}	$L \cdot B \cdot H \cdot 0,0005$	
ПСА D (щільність), нг/мл/см куб.	варіант 1	$(t\text{-ПСА}) / (v_pz_розр.)$
	варіант 2	$(t\text{-ПСА}) / (v_pz)$
Z	$-0,854+0,157(\%f\text{-ПСА})-7,286(\text{ПСА D})$	
Експонента $\epsilon =$	2,72	
Ймовірність ДГПЗ $p =$	$1/[1+2,72^{(-z)}]$	
ймовірність РПЗ, %	$(1-p) \cdot 100 \%$	
^{a)} розраховується вручну, якщо немає розрахованого апаратом УЗД		
вар. 1 - варіант розрахунку, якщо немає вирахуваного при УЗД		
вар. 2 - варіант розрахунку, якщо є вирахуваний при УЗД		

Таким чином, запропонований спосіб є ефективним методом диференціальної діагностики раку та доброякісної гіперплазії передміхурової залози з високим відсотком чутливості та специфічності в особливо складних для діагностики випадках, сумнівних клінічних та експериментальних даних, дозволяє уникати невиправданих

біопсій передміхурової залози і проводити за цими хворими динамічне спостереження.

Джерела інформації:

1. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я., Филимонов В.В., Землянский А.Ю. Ком-плексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местнo-распространенным раком предстательной железы. - Онкоурология.-2009. - № 1. - С. 56-63.

