

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14
УДК: 618.1-006-036



Для цитирования: Громов Д.Д., Агаева А.В., Чемакина О.В., Заярная М.А., Журова К.Д., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Время до начала специального лечения при опухолях репродуктивной сферы как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14

For citation: Gromov D.D., Agaeva A.V., Chemakina O.V., Zayarnaya M.A., Zhurova K.D., Potekhina E.F., Bogdanov D.V., Valkov M. Yu. Time to treatment start as a survival predictor for reproductive system cancer: a population-based study. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-5-14

ВРЕМЯ ДО НАЧАЛА СПЕЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОПУХОЛЯХ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Д.Д. Громов^{1,2}, А.В. Агаева^{1,2}, О.В. Чемакина¹, М.А. Заярная², К.Д. Журова¹,
Е.Ф. Потехина², Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»
Россия, 163045, г. Архангельск, пр. Обводный, 145, корп. 1

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние времени от морфологического подтверждения диагноза до начала специализированного лечения (время до начала лечения, ВНЛ) на опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных опухолями женской репродуктивной системы (ОЖРС) по данным областного регистра рака Архангельской области (АОКР) за период с 2000 по 2022 г. **Материал и методы.** Обезличенные данные обо всех случаях рака молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ), тела матки (РТМ) и яичников (РЯ) были получены из АОКР за период 2000–22 гг. Сравнивали выживаемость при ВНЛ до 7 дней (рекомендовано Программой госгарантий), 2–4, 5–8, 9–12 нед, 3–6, 7–12 мес. ОСВ рассчитана методами life tables и Kaplan–Meier. Модель пропорциональных рисков Сох была использована для коррекции влияния на ОСВ неравномерно распределенных прогностических факторов. **Результаты.** Проанализирован 19 321 случай ОЖРС. В рамках рекомендованных 7 дней ВНЛ было у 61,9; 28,5; 27,3 и 55,9 % больных РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ соответственно. Пятилетняя ОСВ при РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ составила 73,9; 66,5; 73,0 и 52,1 % соответственно. Значение ВНЛ до 7 дней по сравнению с более длительным ВНЛ было ассоциировано с наиболее высокой 5-летней ОСВ при РМЖ (74,3 vs 45,4–67,0 %) и РШМ (80,2 vs 63,1–75,0 %); при РЯ и РТМ значимых различий не выявлено. После поправки на стадию и другие доступные переменные риск смерти от ОЖРС был одинаковым при значениях ВНЛ до 2 мес при РМЖ и до 6 мес при других ОЖРС. **Заключение.** Клиническая практика показывает, что срок до начала специального лечения, определенный Государственными гарантиями, может быть недостаточным. Раннее начало лечения чаще возможно при ранних стадиях ОЖРС. Срок начала лечения до 8 нед не ухудшает выживаемость. Требуется поиск отдельных групп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения.

Ключевые слова: опухоли женской репродуктивной системы, время до начала лечения, выживаемость.

TIME TO TREATMENT START AS A SURVIVAL PREDICTOR FOR REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER: A POPULATION-BASED STUDY

D.D. Gromov^{1,2}, A.V. Agaeva^{1,2}, O.V. Chemakina¹, M.A. Zayarnaya²,
K.D. Zhurova¹, E.F. Potekhina², D.V. Bogdanov^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}

¹Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163061, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncology Center
145, Obvodny Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the effect of the time from morphological confirmation of the diagnosis to the start of specialized treatment (time to treatment start: TTS) on cancer-specific survival (CSS) of patients with cancer of the female reproductive system (CFRS) using the data from the regional cancer registry of the Arkhangelsk region (ARCR) over the period 2000 to 2022. **Material and Methods.** Depersonalized data on all cases of breast (BC), cervical (CC), corpus uteri (CUC) and ovarian (OC) cancers were obtained from the ARCR for the period 2000–2022. We compared survival with TTS of 0–7 days (recommended by the State Guarantee Program), 2–4, 5–8, 9–12 weeks, and 3–6, 7–12 months. Cancer-specific survival was calculated using the life tables and Kaplan-Meier methods. The Cox proportional hazard model was used to correct for other prognostic factors. **Results.** A total of 19321 cases were analyzed. The Ministerial recommended TTS of ≤7 days was observed in 61.9 %, 28.5 %, 27.3 % and 55.9 % of patients with BC, CC, CUC and OC, respectively. The five-year CSS for BC, CC, CUC and OC was 73.9 %, 66.5 %, 73.0 % and 52.1 %, respectively. The TTS of ≤7 days compared to longer TTS was associated with the highest 5-year CSS rate in breast cancer (74.3 vs 45–4–67.0 %) and CC (80.2 vs 63.1–75.0 %); no significant differences were found in CUC and OC. The risk of death from CFRS was the same for TTS of ≤2 months in breast cancer and ≤12 months in other CFRS. **Conclusion.** Clinical practice shows that the time before the start of special treatment in accordance to State guarantees may be insufficient. Early treatment initiation is often possible in the early stages of CFRS. The time to treatment start of < 8 weeks after morphological verification does not worsen survival. The identification of individual groups of patients who need earlier treatment is warranted.

Key words: female reproductive system cancers, time before treatment, survival, Cox regression.

Введение

Относящиеся к опухолям женской репродуктивной сферы (ОЖРС) рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РШМ), рак тела матки (РТМ) и рак яичников (РЯ) составляют 43,5 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин в мире, занимая 1, 4, 6 и 8-е место в структуре стандартизованных показателей заболеваемости. В РФ доля этих заболеваний составляет 42,9 % среди всех ЗНО у женщин [1, 2].

Время от морфологического подтверждения диагноза до начала специализированного лечения (ВНЛ) в РФ является показателем качества онкологической помощи. В России, согласно постановлению Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 г. и на плановый период 2024 и 2025 гг.», территориальная программа государственных гарантий в части определения порядка и условий предоставления медицинской помощи должна включать для пациентов с онкологическими заболеваниями 7 рабочих дней с момента гистологической верификации опухоли

или с момента установления предварительного диагноза заболевания (состояния) [3].

Увеличение интервала от постановки диагноза до начала лечения может приводить к снижению выживаемости при ряде ЗНО. В период пандемии COVID-19 для оценки влияния задержки лечения на результаты лечения был проведен ряд исследований, опубликован метаанализ. Для большинства видов ЗНО, по данным этого анализа, увеличение интервала между первичной диагностикой и началом лечения, а также между его отдельными компонентами было связано с ухудшением прогноза выживаемости [4]. В то же время в ряде анализов показано, что умеренная задержка начала лечения не приводит к ухудшению результатов [5, 6].

Во многих странах предпринимаются усилия по уменьшению интервала от постановки диагноза до начала лечения. Длительность рекомендованного допустимого значения ВНЛ существенно различается между странами [5]. Но в практике в силу объективных и субъективных факторов этот промежуток может быть значительно продолжительнее, чем это установлено государственными программами.

Эпидемиологические анализы выживаемости охватывают всю популяцию больных ЗНО на определенной территории, поэтому их результаты демонстрируют качество организации онкологической помощи. Для проведения таких исследований требуется наличие полных данных об онкологических больных, которые должны быть прослежены в течение всего периода наблюдения после установления диагноза [7, 8]. По этой причине такие исследования редки. В России популяционных анализов выживаемости в зависимости от времени начала специального лечения ранее не было опубликовано. Популяционный регистр Архангельской области (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., его качество подтверждено неоднократными международными аудитам, что позволяет использовать его данные для исследований.

Цель исследования – на основе данных АОКР изучить опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных ОЖРС в зависимости от промежутка времени между датой установления диагноза и датой начала специфического лечения в период с 2000 по 2022 г. и определить факторы, влияющие на исходы лечения.

Материал и методы

Была сделана выборка из регистра рака Архангельской области за 2000–22 гг. Данные были деперсонализированы, в дальнейшем для внесения дополнительных данных в базу в качестве ключа использовался идентификационный номер пациентов.

Для анализа использовали следующие переменные, имеющиеся в базе данных: дата установления диагноза, код классификации по МКБ 10-го пересмотра, морфологический тип в соответствии с ICDO 3.1 кодом, место проживания (город/село), возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы до 40 лет, 40–59, 60–79 и 80+ лет) и дата смерти. Стадию заболевания, учитывая различия между 6, 7, и 8-й редакциями TNM UICC, кодировали без учета подстадий, обозначая их как 1, 2, 3 и 4. Время наблюдения после 2000–06 гг. разделили на периоды, соответствующие национальным программам, введшим усовершенствования в организацию онкологической помощи. Период с 2007 по 2012 г. соответствовал действию национального проекта «Здоровье», период с 2013 по 2019 г. – после введения диспансеризации взрослого населения. Период пандемии COVID-19 представлял последний временной отрезок с 2020 по 2022 г. Для анализа были избраны следующие временные промежутки между датой морфологического подтверждения диагноза ЗНО и датой начала любой специализированной терапии (ВНЛ): до 7 дней (рекомендовано Программой государственных гарантий, 2022), 8–28 дней, 29–56 дней, 57–84 дня, 85–180 дней и 181–365

дней. Промежутки времени более года считались определенными ненадежно.

Для оценки влияния ВНЛ на прогноз оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), при этом измерением событием считается смерть пациента от ОЖРС или от связанных с ними осложнений. Живые больные цензурированы по дате выгрузки из БД АОКР минус 2 мес, что было сделано для обеспечения точности и своевременности данных о смертях, учитывая ежемесячное обновление сведений о жизненном статусе больных путем сверки со списками умерших из Медицинского информационно-аналитического центра Архангельской области. Больные, выбывшие из-под наблюдения, цензурированы по дате последнего посещения АКОД.

Выживаемость анализировали с использованием методов Каплана–Мейера [9] и метода life tables [10], а также лог-рангового критерия для определения различий между отдельными подгруппами исследуемой популяции. Для учета влияния на исходы доступных в базе данных АОКР факторов использовалась многофакторная регрессия Кокса [11] с добавлением в модель переменных, кодирующих эти факторы. Ранее проведенные анализы показали, что основными факторами прогноза были стадия и временной период [12–15], в связи с чем поправку на эти переменные проводили последовательно. Затем в многофакторную модель все остальные переменные были введены форсированно. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

За анализируемый период с 2000 по 2022 г. зарегистрировано 10 209, 3 074, 3 605 и 2 856 случаев РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ соответственно. У 423 пациенток диагноз установлен посмертно, поэтому они были исключены из анализа. Всего в анализ включен 19 321 случай рака женской репродуктивной сферы (табл. 1). Большинству больных с анализируемыми ЗНО лечение было начато в сроки до 1 мес после установления диагноза, более того, 27,6–61,8 % больных ОЖРС получили его в течение 1-й нед после морфологической верификации. Однако значительная часть больных могла получать лечение в более поздние сроки (рис. 1).

Опухолеспецифическая выживаемость в течение 5 лет при РМЖ, РШМ, РТМ и РЯ составила 73,9 % (95 % ДИ 73,0–74,4 %), 66,5 % (95 % ДИ 64,7–68,2 %), 73,0 % (95 % ДИ 71,4–74,5 %) и 52,1 % (95 % ДИ 50,1–53,9 %) соответственно. Показатели выживаемости в зависимости от ВНЛ представлены на рис. 2. В целом, выживаемость больных РМЖ, РШМ, РЯ, которым лечение начато в течение недели после морфологической верификации, была значимо выше по сравнению с теми, у кого лечение начато позднее. Так, 5-летняя ОСВ составила 74,3 % (95 % ДИ 72,4–76,1 %), 65,7 % (95 % ДИ 63,1–68,1 %),

Таблица 1/Table 1

Формирование когорт для анализа выживаемости
Cohort formation for survival analysis

Топография рака/ Cancer topography	Извлечено из БД канцер-регистра/ Extracted from the ARCR DB	Установлен посмертно/ Diagnosed post mortem	Взято в анализ ОСВ/ Taken for CSS analysis
РМЖ/BC	10209	145	10064
РШМ/CC	3074	45	3029
РТМ/CUC	3605	112	3493
РЯ/OC	2856	121	2735
Всего/Total	19744	423	19321

Примечания: РМЖ – рак молочной железы; РШМ – рак шейки матки; РТМ – рак тела матки; РЯ – рак яичников; таблица составлена авторами.

Notes: BC – breast cancer, CC – cervical cancer, CUC – corpus uteri cancer, OC – ovarian cancer; created by the authors.

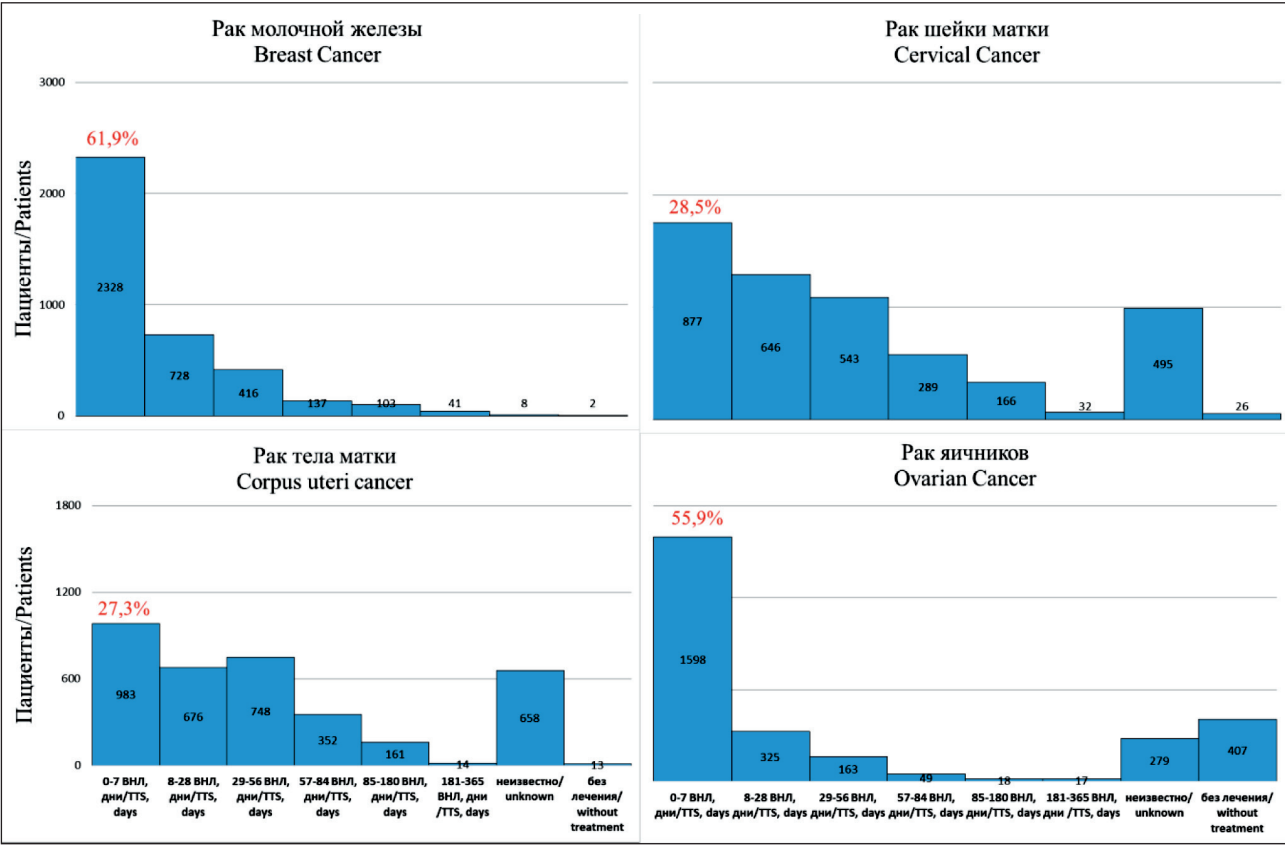


Рис. 1. Распределение срока начала лечения по локализациям.

Примечания: ВНЛ – время до начала лечения; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Distribution of the period of initiation of treatment by localizations. Notes: TTS – time to treatment start; created by the authors

65,7 % (95 % ДИ 63,1–68,1 %) у больных РМЖ, РШМ и РЯ при ВНЛ до одной недели по сравнению с 67,0 % (ДИ 63,4–70,4 %), 66,6 % (ДИ 62,7–70,3), 57,2 % (ДИ 51,1–62,7 %) при большей установленной длительности этого интервала соответственно. При РТМ 5-летняя ОСВ составила 81,1; 82,5; 83,2; 82,7; 82,0 и 85,4 % при сроках до 7 дней, 1–4, 5–8, 9–12 нед, 3–6 и 7–12 мес соответственно. Выживаемость больных, не получавших лечение, и при отсутствии сведений о времени начала лечения была существенно более низкой во всех когортах.

Риск смерти от ОЖРС в однофакторной модели ОСВ у больных, получавших лечение через 8–28

дней после морфологического подтверждения диагноза, при РМЖ, РШМ и РЯ был выше на 30–79 % по сравнению с ВНЛ 0–7 дней ($p<0,01$). При длительности этого интервала более 2 мес отношение рисков составляло 1,32–2,41 при этих ОЖРС. Риск смерти от РТМ в однофакторном анализе был одинаковым при всех промежутках времени до начала лечения (табл. 2).

Поправка на стадию сделала различия в выживаемости при ВНЛ до 4 и 8 нед статистически незначимыми по сравнению с ранним началом лечения у пациенток с РМЖ. У больных другими локализациями ОЖРС эта поправка сделала не-

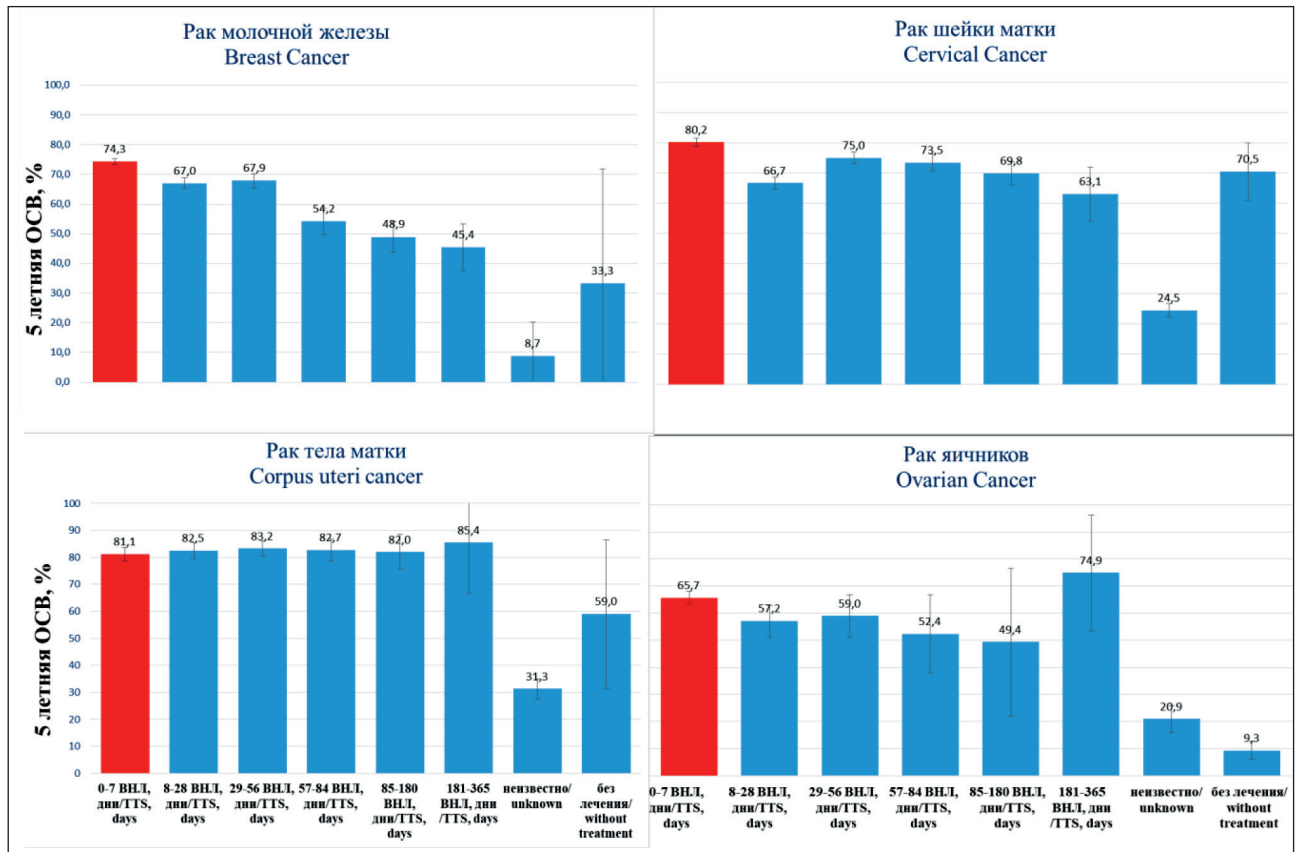


Рис. 2. Показатели 5-летней опухолевоспецифической выживаемости больных ЗНО женской репродуктивной сферы в зависимости от времени начала специального лечения. Промежуток времени 0–7 дней выделен красным цветом.

Примечания: ВНЛ – время до начала лечения; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The 5-year cancer-specific survival rates in patients with female reproductive cancer depending on the time of initiation of special treatment. The time interval of 0–7 days is highlighted in red. Notes: TTS – time to treatment start; created by the authors

значимыми различия в выживаемости при любом рассмотренном времени ожидания. Поправка на временной период не изменила значения рисков смерти (табл. 2).

При многофакторном анализе (табл. 2), при форсированном вводе всех доступных в БД регистра переменных установлено, что во всех моделях рака безопасным периодом, не ухудшавшим риск смерти от ОЖРС, был промежуток времени до 2 мес (различия по сравнению с референтным периодом статистически незначимы). Более того, в модели РШМ, РЯ и РТМ выживаемость существенно не различалась, даже если лечение было начато в течение полугода.

Обсуждение

Наш анализ, проведенный на основании данных Архангельского канцер-регистра, показал, что задержка старта лечения приводила к повышению риска смерти от РМЖ, РШМ и РЯ, однако при поправке на стадию безопасный интервал до лечения увеличивался как минимум до 2 мес. Введение в регрессионную модель других доступных в БД АОКР факторов не изменило отношения рисков смерти. При РТМ риск смерти больных не зависел

от ВНЛ как при однофакторном, так при многофакторном анализе.

В соответствии с постановлением Правительства РФ с 2023 г. установлен срок начала лечения не позднее 7 дней после даты морфологического подтверждения диагноза. В нашем анализе рутинной практики, охватывавшем все наблюдения ОЖРС в Архангельской области с 2000 по 2020 г., этот срок соблюдался у 62 % больных РМЖ и 56 % больных РЯ. При РШМ и РТМ доля таких больных составляла 27–28 %. Последнее может быть объяснено существующей практикой морфологической верификации: при РШМ и РТМ диагноз вначале чаще подтверждается цитологически. Дальнейшая биопсия и гистологическое исследование требуют большего времени, чем одна неделя. Как правило, с целью снижения риска осложнений биопсию проводят после предварительной подготовки. С момента получения биоптата требуется время для доставки, регистрации, оптимальной фиксации, процедуры последовательной проводки материала, его окраски, а также оценки профильным онкоморфологом.

Более того, получение только морфологического подтверждения диагноза ЗНО часто не может быть

Таблица 2/Table 2

Регрессионный анализ ОСВ в зависимости от времени начала лечения при опухолях женской репродуктивной сферы. Архангельский областной канцер-регистр, 2000–22 гг.

Regression analysis of CSS depending on the time of initiation of treatment for female reproductive cancer. Arkhangelsk regional cancer registry, 2000–22

ЗНО/ Cancer type	N	Однофакторный/ Univariate analysis	Поправка на стадию/ Correction for stage	Поправка на временной период/ Correction for time period	Многофакторный (все переменные)/ Multivariate analysis (all variables)
C50					
0–7 дней/days	2328	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	728	1,31 (1,14–1,50)	1,08 (0,94–1,25)	1,29 (1,12–1,48)	1,06 (0,92–1,21)
29–56 дней/days	416	1,18 (0,99–1,42)	1,02 (0,85–1,22)	1,23 (1,03–1,46)	1,05 (0,87–1,26)
57–84 дня/days	137	2,07 (1,63–2,65)	1,50 (1,18–1,91)	2,05 (1,61–2,61)	1,40 (1,09–1,80)
85–180 дней/days	103	2,17 (1,64–2,86)	1,48 (1,12–1,96)	2,14 (1,63–2,83)	1,46 (1,11–1,94)
181–365 дней/days	41	2,41 (1,63–3,56)	1,50 (1,01–2,23)	2,32 (1,57–3,42)	1,39 (0,93–2,06)
C53					
0–7 дней/days	877	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	646	1,79 (1,47–2,18)	1,05 (0,86–1,27)	1,75 (1,44–2,13)	1,09 (0,89–1,33)
29–56 дней/days	543	1,23 (0,99–1,54)	0,83 (0,66–1,03)	1,23 (0,99–1,54)	0,9 (0,72–1,12)
57–84 дня/days	289	1,32 (1,01–1,73)	1,04 (0,80–1,36)	1,34 (1,03–1,76)	1,22 (0,93–1,61)
85–180 дней/days	166	1,47 (1,07–2,03)	0,96 (0,69–1,32)	1,51 (1,1–2,1)	1,09 (0,78–1,51)
181–365 дней/days	32	2,31 (1,34–3,98)	1,36 (0,79–2,34)	2,28 (1,32–3,93)	1,39 (0,8–2,39)
C54					
0–7 дней/days	983	Референтная 1,0/Reference 1.0			
0–28 дней/days	676	1,00 (0,79–1,26)	1,02 (0,81–1,28)	1,01 (0,80–1,27)	0,98 (0,78–1,24)
29–56 дней/days	748	0,83 (0,66–1,05)	0,87 (0,69–1,09)	0,83 (0,65–1,05)	0,87 (0,68–1,10)
57–84 дня/days	352	0,95 (0,71–1,26)	0,93 (0,70–1,24)	0,94 (0,71–1,25)	0,94 (0,71–1,26)
85–180 дней/days	161	0,99 (0,67–1,47)	0,89 (0,61–1,33)	0,99 (0,67–1,47)	0,88 (0,59–1,31)
181–365 дней/days	14	1,19 (0,38–3,73)	0,71 (0,23–2,24)	1,22 (0,39–3,81)	0,75 (0,24–2,36)
C56–57					
0–7 дней/days	1598	Референтная 1,0/Reference 1.0			
8–28 дней/days	325	1,30 (1,08–1,57)	1,11 (0,92–1,34)	1,31 (1,09–1,58)	1,09 (0,90–1,31)
29–56 дней/days	163	1,27 (0,99–1,63)	0,86 (0,67–1,10)	1,28 (0,99–1,64)	0,84 (0,65–1,07)
57–84 дня/days	49	1,44 (0,94–2,20)	1,13 (0,74–1,73)	1,46 (0,95–2,24)	1,19 (0,77–1,82)
85–180 дней/days	18	1,53 (0,76–3,08)	1,11 (0,55–2,22)	1,53 (0,76–3,09)	0,94 (0,47–1,90)
181–365 дней/days	17	0,57 (0,21–1,52)	0,59 (0,22–1,56)	0,54 (0,20–1,43)	0,53 (0,20–1,43)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

основанием для назначения лечения. Так, сейчас при РМЖ лечение может быть назначено только при установлении молекулярно-биологического подтипа опухоли. Определение суррогатного подтипа с помощью иммуногистохимического анализа объективно требует значительно более длительного времени [16]. Так, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований», этот срок занимает от 7 до 15 дней [17]. Кроме того, требуются дообследования для оценки выраженности сопутствующей патологии, что напрямую влияет на выбор, например, лекарственной противоопухолевой терапии или объема хирургического вмешательства [18–21].

В нашем исследовании поправка на стадию привела к исчезновению различий в риске смерти от

ОЖРС, по крайней мере, в пределах двух месяцев. Это свидетельствует о том, что больные с более ранними стадиями РМЖ, РШМ и РЯ имели больше шансов начать лечение в ранние сроки. И улучшенный прогноз выживаемости у больных с ВНЛ до 7 дней в данном случае был связан главным образом с большей долей в этой подгруппе заведомо более благоприятных по прогнозу ранних стадий, а не с фактом более раннего начала лечения.

Поправка на временной период не изменила риска смерти в зависимости от ВНЛ в регрессионной модели. Действительно, например, в нашей когорте для РМЖ в период 2013–19 гг. и в 2020 г. 75 % процентиль ВНЛ в анализируемой когорте составляла 31 и 44 дня. Что значительно выше соответствующего показателя в 2000–06 и 2007–12 гг., когда этот показатель был 14 и 15 дней

соответственно. Это отражает, в первую очередь, изменения в клинической практике. За последнее десятилетие существенно возросло число методов уточняющей диагностики. Среди них – обязательное иммуногистохимическое исследование, дополнительные методы визуализации, более детализированная и научно обоснованная оценка тяжести сопутствующих заболеваний. Все это требует дополнительного времени, но делает лечение более адресным и эффективным. Ранее мы показали, что период 2013–19 гг. был связан со значимо более благоприятным прогнозом, чем предыдущие периоды [12–14]. Другие доступные в БД регистра факторы после введения в модель не изменили относительные риски смерти от ОЖРС.

Своевременность начала специального лечения как фактор прогноза оценивается во всех системах здравоохранения мира. T.P. Hanna et al. показано повышение смертности после 4-недельной задержки лечения при семи видах рака, включая РМЖ и РШМ [22]. С этим утверждением также согласуется исследование Da Luz et al. [23]. Задержки как хирургического, так и химиотерапевтического лечения ассоциированы с увеличением риска смерти при раке молочной железы. При этом стадия заболевания также оказывала негативное влияние на риск смерти.

С другой стороны, рядом авторов не подтверждено отрицательное влияние удлинения времени ожидания лечения на исходы. Так, в исследовании C. Di Girolamo et al. у больных РЯ, начавших лечение позднее, чем через 31 день после принятия решения о лечении (норма ожидания начала специального лечения в Великобритании), 1-летняя выживаемость была значимо выше, чем при соблюдении этого срока. Авторы объясняют это тем, что пациенты с более выраженными симптомами имеют более высокую вероятность начала лечения в ранние сроки. С большей вероятностью у данной группы пациентов будут диагностированы более поздние стадии заболевания, и полученное лечение будет, с высокой долей вероятности, паллиативным, что не окажет положительного эффекта на выживаемость. Они также подтверждают, что для проведения радикального лечения могут потребоваться дополнительные диагностические манипуляции, что, в свою очередь, может увеличить интервал до начала лечения [5].

Дополнительные диагностические усилия у пожилых больных могут сделать лечение более эффективным, что может привести к улучшению исходов. Анализ, проведенный в США в 2022 г. среди женщин 66 лет и старше и охвативший временной период с 1992 по 2015 г., показал, что более длительное время до постановки диагноза и лечения было связано с улучшением выживаемости при РЯ [24].

Достоинством нашего исследования является его популяционный характер. Мы изучили исходы лечения всех зарегистрированных в АО больных ОЖРС за длительный период времени. Это может служить отражением рутинной клинической практики и практики маршрутизации больных с установленным диагнозом ЗНО. Большое число наблюдений помогает увидеть закономерности сравнительно небольшой силы, благодаря достаточной статистической мощности анализа.

В то же время наш анализ не мог включать ряд факторов, которые могли оказать влияние на время назначения лечения и на прогноз выживаемости больных. Это данные о сопутствующей патологии, конкретные детали лечения, молекулярно-биологические характеристики опухолей и др. Вероятно, поэтому мы не нашли подгруппы больных, которые бы нуждались в более раннем начале лечения. Например, введение в анализ молекулярно-биологических характеристик, таких как уровни экспрессии Her2neu и Ki67 при РМЖ, позволило бы пролить свет на значение времени задержки лечения у больных с неблагоприятными значениями этих маркеров.

При детальном анализе, например, при сравнении выживаемости больных, получавших первое лечение в сравнительно отдаленные сроки после морфологического подтверждения, фактические различия были статистически незначимы из-за низкой статистической мощности. Потенциальным решением этой проблемы может быть расширение анализа за счет данных других регистров рака.

В дальнейшем мы планируем изучить значение времени до начала специального лечения в рамках эпидемиологических исследований высокого разрешения, предусматривающих объединение данных регистра с детализированными молекулярно-биологическими, диагностическими и морфологическими факторами. Это потенциально может привести к выделению групп больных, которые могли бы выиграть от более раннего начала специального лечения.

Заключение

Установлено, что для большинства больных ОЖРС потенциально безопасным промежутком времени между морфологическим подтверждением диагноза и началом лечения может быть срок до 2 мес. В то же время необходим поиск подгрупп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения. Этот поиск возможен в рамках популяционных исследований высокого разрешения с включением в него детальных данных о молекулярно-биологических характеристиках опухолей, степени тяжести сопутствующей патологии, социальном статусе больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global cancer observatory* [Internet]. Cancer today. [cited 2023 Jun 12]. URL: <https://gco.iarc.fr/>.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (in Russian)].
3. *О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 год* [Internet]. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. N 2497. [*About the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period 2024 and 2025*. Decree of the Government of the Russian Federation of December 29, 2022 N 2497. (in Russian)]. [cited 2023 Nov 04]. URL: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUYX8cw12X7ugkeKRrRGjb.pdf>.
4. *Tope P., Farah E., Ali R., El-Zein M., Miller W.H., Franco E.L.* The impact of lag time to cancer diagnosis and treatment on clinical outcomes prior to the COVID-19 pandemic: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Elife*. 2023; 12. doi: 10.7554/eLife.81354.
5. *Di Girolamo C., Walters S., Gildea C., Benitez Majano S., Rachet B., Morris M.* Can we assess Cancer Waiting Time targets with cancer survival? A population-based study of individually linked data from the National Cancer Waiting Times monitoring dataset in England, 2009–2013. *PLoS One*. 2018; 13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0201288.
6. *Visser E., Leefink A.G., van Rossum P.S., Siesling S., van Hillegersberg R., Ruurda J.P.* Waiting Time from Diagnosis to Treatment has no Impact on Survival in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(8): 2679–89. doi: 10.1245/s10434-016-5191-6.
7. *Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., Ogunbiyi O.J., Azevedo E., Silva G., Chen W.Q., Eser S., Engholm G., Stiller C.A., Monnereau A., Woods R.R., Visser O., Lim G.H., Aitken J., Weir H.K., Coleman M.P.; CONCORD Working Group.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
8. *Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., Аллемани К., Панкратьева А.Ю., Потехина Е.Ф., Валькова Л.Е., Гржибовский А.М.* Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; 24(5): 54–62. [*Valkov M.Y., Karpunov A.A., Coleman M.P., Allemani C., Pankratieva A.Y., Potekhina E.F., Valkova L.E., Grjibovski A.M.* The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; 24(5): 54–62. (in Russian)]. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-5-54-62>.
9. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53(282): 457–81. doi: 10.2307/2281868.
10. *Cutler S.J., Ederer F.* Maximum Utilization of the Life Table Method in Analyzing Survival. *Annals of Life Insurance Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1964. https://doi.org/10.1007/978-3-642-85614-3_2.
11. *Cox D.R.* Regression Models and Life-Tables. Ed by Kotz S., Johnson N.L. Breakthroughs in Statistics. Springer Series in Statistics. Springer, New York, NY. 1992. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_37.
12. *Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.* Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости больных раком тела матки: популяционный анализ. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(3): 16–24. [*Svetlakova A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Agaeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu.* Epidemiological survival predictors of cancer of the corpus uteri: a population-based analysis. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 16–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-16-24.
13. *Чемакина О.В., Громов Д.Д., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю.* Популяционный анализ факторов прогноза выживаемости при раке шейки матки по данным Архангельского областного регистра рака. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2023; 23(1). [*Chemakina O.V., Gromov D.D., Svetlakova A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Valkov M.Yu.* Population analysis of survival prognosis factors in cervical cancer according to the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. *Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology*. 2023; 23(1). (in Russian)].
14. *Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю.* Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(3): 406–14. [*Gromov D.D., Chemakina O.V., Svetlakova A.V., Agaeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Valkov M.Yu.* Predictors of survival in ovarian cancer: population-based study using data from the cancer registry. *Problems in Oncology*. 2023; 69(3): 406–14. (in Russian)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414.
15. *Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.* Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023; 19(1): 38–47. [*Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Gromov D.D., Chemakina O.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Valkov M.Yu.* Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020. *Tumors of Female Reproductive System*. 2023; 19(1): 38–47. (in Russian)]. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47.
16. *Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., Бесова Н.С., Бирюкова А.М., Божок А.А., Бусько Е.А., Высоцкая И.В., Горбань Н.А., Горбунова В.А., Гриневич В.Н., Дашян Г.А., Ермоценкова М.В., Захарова Н.А., Зернов К.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Иванова С.А., Каспаров Б.С., Киселева М.В., Клуге В.А.* Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2022. М., 2022. 205 с. [*Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., Besova N.S., Biryukova A.M., Bozhok A.A., Busko E.A., Vysotskaya I.V., Gorban N.A., Gorbunova V.A., Grinevich V.N., Dashyan G.A., Ermoshchenkova M.V., Zakharova N.A., Zernov K.Yu., Zikiryakhodjaev A.D., Ivanov S.A., Kasparov B.S., Kiseleva M.V., Kluge V.A.* Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer 2022. Moscow, 2022. 205 p. (in Russian)].
17. *О правилах проведения патолого-анатомических исследований* [Internet]. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. N 179н. [*On the rules for conducting pathological and anatomical studies*. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 24, 2016 N 179n. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71279748/?ysclid=1q7u4umsvf597409981>.
18. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак молочной железы. [*Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Breast cancer*. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379>.
19. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак шейки матки. [*Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cervical cancer*. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/537>.
20. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак тела матки и саркомы тела матки. [*Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cancer of the uterine body and sarcoma of the uterine body*. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/460>.
21. *Клинические рекомендации МЗ РФ* [Internet]. Рак яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины. [*Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer*. (in Russian)]. [cited 2023 Dec 15] URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/547>.
22. *Hanna T.P., King W.D., Thibodeau S., Jalink M., Paulin G.A., Harvey-Jones E., O'Sullivan D.E., Booth C.M., Sullivan R., Aggarwal A.* Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 371. doi: 10.1136/bmj.m4087.
23. *Luz F.A.C.D., Marinho E.D.C., Nascimento C.P., Marques L.A., Delfino P.F.R., Antonioli R.M., Araújo R.A., Silva M.J.B.* The effect of delayed treatment in breast cancer patients: How much is too late? An experience of a single-center study effect of surgery delay in survival. *Surg Oncol*. 2022; 44. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101854.
24. *Huepenbecker S.P., Sun C.C., Fu S., Zhao H., Primm K., Rauh-Hain J.A., Fleming N.D., Giordano S.H., Meyer L.A.* Association between time to diagnosis, time to treatment, and ovarian cancer survival in the United States. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(9): 1153–63. doi: 10.1136/ijgc-2022-003696.

Поступила/Received 22.01.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 09.04.2024

Принята к публикации/Accepted 17.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громов Дмитрий Дмитриевич, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт отделения радиотерапии, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). E-mail: blackman7173@gmail.com. SPIN-код: 5390-7912. Author ID (Scopus): 58528705500. ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Агаева Анна Викторовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 6186-7539. Author ID (Scopus): 57695510100. ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Чемакина Ольга Вадимовна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). Author ID (Scopus): 58529112800. ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Заярная Мария Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0009-0009-8680-1928.

Журова Карина Дмитриевна, ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). ORCID: 0009-0002-5238-7553.

Потехина Елена Федоровна, врач-методист, заведующая организационно-методическим отделом, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). Author ID (Scopus): 57196940441. ORCID: 0000-0001-5416-4244.

Богданов Дмитрий Васильевич, главный врач, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 2507-1354. Author ID (Scopus): 57964253300. ORCID: 0000-0002-4105-326X.

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-радиотерапевт дневного стационара радиотерапевтического, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск, Россия). SPIN-код: 8608-8239. Researcher ID (WOS): L-4441-2018. Author ID (Scopus): 6506508968. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

ВКЛАД АВТОРОВ

Громов Дмитрий Дмитриевич: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Агаева Анна Викторовна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Чемакина Ольга Вадимовна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Заярная Мария Андреевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Журова Карина Дмитриевна: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Потехина Елена Федоровна: сбор данных, анализ и систематизация данных, правка черновика статьи.

Богданов Дмитрий Васильевич: получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика статьи.

Вальков Михаил Юрьевич: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry D. Gromov, MD, Assistant, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Department of Radiotherapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). E-mail: blackman7173@gmail.com. Author ID (Scopus): 58528705500. ORCID: 0000-0001-9999-0072.

Anna V. Agaeva, MD, Postgraduate, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Pathologist, Head of the Pathology Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57695510100. ORCID: 0000-0002-6121-274X.

Olga V. Chemakina, MD, Postgraduate, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 58529112800. ORCID: 0000-0003-0227-4542.

Maria A. Zayarnaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0009-0009-8680-1928.

Karina D. Zhurova, resident, Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). ORCID: 0009-0002-5238-7553.

Elena F. Potekhina, Methodologist, Head of the Organizational and Methodological Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57196940441. ORCID: 0000-0001-5416-4244.

Dmitry V. Bogdanov, MD, Head Physician, Arkhangelsk Clinical Oncology; Assistant, Department of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Arkhangelsk, Russia). Author ID (Scopus): 57964253300. ORCID: 0000-0002-4105-326X.

Mikhail Yu. Valkov, MD, Professor, Head of the Department of Diagnostic Imaging, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Radiotherapy Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Center (Arkhangelsk, Russia). Researcher ID (WOS): L-4441-2018. Author ID (Scopus): 6506508968. ORCID: 0000-0003-3230-9638.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitry D. Gromov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.

Anna V. Agaeva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Olga V. Chemakina: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Maria A. Zayarnaya: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Karina D. Zhurova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Elena F. Potekhina: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

Dmitry V. Bogdanov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, critical revision and revision of the draft manuscript.

Mikhail Yu. Valkov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.