

© П.А. Курчатова^{1,2}, Д.В. Богданова^{1,2}, Е.Ф. Потехина², А.В. Березин^{1,2},
О.М. Вторая¹, М.Ю. Вальков^{1,2}

Время до начала хирургического лечения при раке желудка среди радикально прооперированных больных как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

© Petr A. Kurchatov^{1,2}, Dmitry V Bogdanov^{1,2}, Elena F. Potekhina², Andrey V Berezin^{1,2},
Olga M. Vtoraya¹, Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

Time to Surgery for Radical Resection Patients as a Survival Predictor in Gastric Cancer: A Population-Based Study

¹Northern State Medical University Of The Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, the Russian Federation

²Arkhangelsk Clinical Oncology Center, Arkhangelsk, the Russian Federation

Введение. Рак желудка (РЖ) является одним из самых агрессивных среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. Отсрочка начала лечения после морфологической диагностики определенных онкологических заболеваний может негативно сказаться на прогнозе выживания.

Цель. Оценить влияние времени от морфологического подтверждения диагноза до хирургического лечения среди радикально прооперированных больных на опухолеспецифическую выживаемость больных раком желудка по данным областного регистра рака за период с 2010 по 2023 гг., а также оценить исходы комбинированного лечения рака желудка с периоперационной химиотерапией в реальной практике.

Материалы и методы. Обезличенные данные в отношении всех случаев рака желудка были получены за период с 2010–2023 гг. Сравнивали выживаемость при времени до хирургического лечения до 7 дней (рекомендовано Программой госгарантий), 8–28, 29–56, 57–84, 85–180, 181–365 дней. Опухолеспецифическую выживаемость рассчитывали методами life tables и Kaplan – Meier. Модель пропорциональных рисков Сох была использована для коррекции влияния на опухолеспецифическую выживаемость неравномерно распределенных прогностических факторов.

Результаты. Проанализировано 1 440 случаев радикально прооперированного рака желудка. В пределах рекомендованного периода 7 дней время до хирургического лечения было у 26,9 % больных раком желудка. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость для всей когорты составила 47,9 %. Двухлетняя опухолеспецифическая выживаемость при использовании периоперационной ХТ у радикально прооперированных больных раком желудка II+ стадии составила 74,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 61,0–83,6 %), сравнительно с 61,9 % (95 % ДИ 58,6–65,0 %), хи-квадрат (2) 2,98, $p = 0,0845$. Значение времени до хирургического лечения до 7 дней было ассоциировано с наиболее низкой 5-летней опухолеспецифической выживаемостью (47,9 % против 56,5–70,5 %). В множественной регрессионной модели после поправки

Introduction. Gastric cancer (GC) remains one of the most aggressive malignancies worldwide. Delays in treatment initiation following morphological diagnosis of some oncological diseases may adversely impact survival prognosis.

Aim. To evaluate the influence of the time from diagnosis to surgery (TDS) on tumor-specific survival (TSS) in radically resected GC patients (2010–2023), and to assess real-world GC treatment outcomes of perioperative chemotherapy combined with surgery.

Materials and Methods. We analyzed anonymized data from all GC cases treated between 2010 and 2023. Patients were stratified by TDS: ≤ 7 days (per State Guarantees Program guidelines), 2–4, 5–8, 9–12 weeks, and 3–6, 7–12 months. TSS was calculated using life tables and Kaplan-Meier analysis. The Cox proportional hazards model adjusted for unevenly distributed prognostic factors.

Results. Among 1,440 radically resected GC patients, only 26.9 % underwent surgery within the recommended ≤ 7 -day window. The 5-year TSS for the entire cohort was 47.9 %. Perioperative chemotherapy in stage II+ GC showed a 2-year TSS of 74.3 % (95 % CI: 61.0–83.6 %) vs. 61.9 % without (95 % CI: 58.6–65.0 %; chi-square (2) 2.98, $p = 0.0845$). The ≤ 7 -day TDS group had the lowest 5-year TSS (47.9 %) compared to longer delays (56.5–70.5 %). In the multiple regression model, after adjusting for stage and confounders, TDS 8–28, 29–56, and 57–84 days had lower mortality risks vs. ≤ 7 days: 0.85 (95 % CI: 0.66–1.09), 0.70 (95 % CI: 0.51–0.96) and 0.75 (95 % CI: 0.44–1.28), respectively.

на стадию и другие доступные переменные риск смерти от рака желудка при времени до хирургического лечения 8–28, 29–56 и 57–84 дней составил 0,85 (95 % ДИ 0,66–1,09), 0,70 (95 % ДИ 0,51–0,96) и 0,75 (95 % ДИ 0,44–1,28), сравнительно с показателем до 7 дней.

Заключение. Клиническая практика показывает, что срок до начала специального лечения, определенный Государственными гарантиями, может быть недостаточным для проведения качественного лечения. Для окончательного подтверждения безопасности разумного отсрочивания времени начала хирургического лечения и внесения предложений в действующие клинические рекомендации требуются проспективные клинические исследования. Периоперационная химиотерапия при раке желудка в реальной практике может приводить к улучшению выживаемости, требуется большее число наблюдений.

Ключевые слова: рак желудка; время до начала хирургического лечения; периоперационная химиотерапия; выживаемость; регрессия Кокса

Для цитирования: Курчатова П.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Березин А.В., Вторая О.М., Вальков М.Ю. Время до начала хирургического лечения при раке желудка среди радикально прооперированных больных как фактор прогноза выживаемости: популяционное исследование. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2260

✉ Контакты: Курчатова Петр Андреевич, kurchatov.petya@yandex.ru

Введение

Рак желудка (РЖ) занимает 5 место среди прочих новообразований по числу установленных случаев и смертей от рака в мире. В структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями России РЖ находится на 2 и 4 местах у мужчин и женщин соответственно [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 год и на плановый период 2024 и 2025 годов», 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)¹.

Отсрочка начала лечения после морфологической диагностики определенных онкологических заболеваний может негативно сказаться на прогнозе выживания. В ходе пандемии

Conclusion. Current clinical practice suggests that the State Guarantees-mandated treatment initiation window may be insufficient to ensure optimal therapeutic outcomes. Prospective studies are needed to validate the safety of deliberate, well-justified delays in surgical intervention and to inform updates to clinical guidelines. Additionally, perioperative chemotherapy appears to improve survival in real-world settings, though further large-scale studies are required to confirm these findings.

Keywords: gastric cancer; time to surgery; perioperative chemotherapy; survival; Cox regression

For Citation: Petr A. Kurchatov, Dmitry V Bogdanov, Elena F. Potekhina, Andrey V Berezin, Olga M. Vtoraya, Mikhail Yu. Valkov. Time to surgery for radical resection patients as a survival predictor in gastric cancer: A population-based study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2260

COVID-19 были проведены исследования, направленные на изучение влияния таких задержек на результаты лечения, и их итоги были обобщены в метаанализе [3]. Согласно этому анализу, для большинства видов онкологических заболеваний увеличение времени между установлением диагноза и началом терапии, а также между различными этапами лечения связано с ухудшением прогнозов выживания. Тем не менее в некоторых исследованиях, касающихся различных форм злокачественных новообразований (ЗНО), было показано, что небольшая задержка в начале лечения не приводит к ухудшению результатов [4, 5].

Применительно к РЖ, время проведения хирургического лечения после морфологической верификации может быть существенно увеличено также в связи с все чаще применяемой неоадьювантной и периоперационной химиотерапией (НАХТ). В рандомизированном исследовании было впервые показано улучшение выживаемости у больных локализованным РЖ при использовании периоперационной схемы ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил), по сравнению с хирургическим [6]. Позднее схема FLOT (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел) была признана наиболее эффективной [7, 8]. В России НАХТ также включена в стандарт лечения [9].

Эпидемиологические исследования выживаемости представляют собой анализ данных о пациентах с ЗНО в определенной местности, что позволяет оценить качество онкологической помощи в данном регионе. Для осуществления

¹ О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов [Internet]. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2022 г. № 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. (04.11.2024). (in Rus)].-URL: <http://static.government.ru/media/files/FQAT10fojXIUYX8cwI2X7ugkeKRrRGjb.pdf>.

таких анализов необходимо иметь своевременный доступ к подробным данным о пациентах с момента диагностики и на протяжении всего периода наблюдения [10, 11]. Из-за требований к полноте и качеству данных подобные исследования проводятся нечасто [12]. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР), который ведет непрерывный учет случаев ЗНО с 2000 г. и чье качество подтверждено многочисленными международными проверками, предоставляет данные, подходящие для таких исследований. Цель исследования — на основе данных АОКР изучить опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) больных РЖ в зависимости от промежутка времени между датой установления диагноза и датой начала хирургического лечения среди радикально прооперированных пациентов в период с 2010 по 2023 гг. Другой задачей исследования мы определили оценку исходов ком-

бинированного лечения РЖ с периоперационной химиотерапией в реальной практике.

Материалы и методы

Характеристика наблюдений

В анализ включены все случаи радикального хирургического лечения РЖ, записанные в АОКР. Принципы отбора больных и методы были представлены в ранее опубликованном анализе [12], настоящее исследование является его продолжением. Коротко данные о популяции для анализа могут быть представлены следующим образом. Использовались следующие переменные: возраст, место проживания, дата постановки диагноза, код по МКБ-10, морфологический тип по коду ICDO 3.1, категория проживания (город или село), возрастные группы (до 40 лет, 40–59 лет, 60–79 лет и 80+ лет),

Таблица 1. Исходные характеристики радикально прооперированных больных раком желудка. Данные АОКР, 2010–2023

Характеристика		N	%
Пол	мужской	880	61,1
	женский	560	38,9
Возраст	0-40	32	2,2
	40-59	467	32,4
	60-79	887	61,6
	80+	54	3,8
Место проживания	город	432	30,0
	село	1008	70,0
Топография	C16.0, C16.1 – верхняя треть	104	7,2
	C16.2, C16.5 – средняя треть	779	54,1
	C16.3, C16.4 – нижняя треть	313	21,7
	C16.8 – выходящая за пределы 1 топографии	187	13,0
	C16.9 – неизвестна	57	4,0
Морфология	аденокарцинома ¹	1138	79,0
	рак из плохо сцепленных клеток, анапластический, недифференцированный рак ²	171	11,9
	стромальные опухоли ЖКТ ³	55	3,8
	другие морфологические подтипы ⁴	61	4,2
	неизвестна	15	1,0
Стадия	I	436	30,3
	II	387	26,9
	III	408	28,3
	IV	188	13,1
	неизвестна ⁵	21	1,4
Временной период	2010-2015	678	47,1
	2016-2019	486	33,7
	2020-2022	276	19,2
Адьювантная химиотерапия	не проведена	1037	72,0
	Проведена	403	28,0
	в том числе периоперационная	95	6,7

Примечания: АОКР — Архангельский областной канцер-регистр. ¹ — морфологические коды: 8140/3, 8144/3, 8210/3, 8255/3, 8261/3, 8263/3, 8323/3. ² — морфологические коды: 8020/3, 8021/3, 8480/3, 8490/3. Поскольку слизистое образование является признаком неблагоприятного прогноза [18], перстневидно-клеточный и муцинозный рак объединены с анапластическими и недифференцированными ЗНО. ³ — случаи стромальной опухоли ЖКТ (код морфологии 8936/3) вынесены в отдельную категорию, учитывая особенности патогенеза и прогноза. ⁴ — морфологические коды: 8000/3, 8001/3, 8010/3, 8070/3, 8071/3, 8075/3, 8120/3, 8230/3, 8240/3, 8246/3, 8249/3, 8560/3. ⁵ — сведения о стадии не уточнены, но имеются сведения о проведении радикальной хирургической операции.

Table 1. Baseline characteristics of radically operated patients with gastric cancer. ARCR data, 2010–2023

Characteristics		N	%
Sex	male	880	61.1
	female	560	38.9
Age	0-40	32	2.2
	40-59	467	32.4
	60-79	887	61.6
	80+	54	3.8
Place of residence	urban	432	30.0
	rural	1,008	70.0
Topography	C16.0, C16.1 – upper third	104	7.2
	C16.2, C16.5 – middle third	779	54.1
	C16.3, C16.4 – lower third	313	21.7
	C16.8 – going beyond 1 topography	187	13.0
	C16.9 – unknown	57	4.0
Morphology	adenocarcinoma ¹	1,138	79.0
	poorly adherent cell carcinoma, anaplastic, undifferentiated carcinoma ²	171	11.9
	gastrointestinal stromal tumors ³	55	3.8
	other morphological subtypes ⁴	61	4.2
	unknown	15	1.0
Stage	I	436	30.3
	II	387	26.9
	III	408	28.3
	IV	188	13.1
	unknown ⁵	21	1.4
Time period	2010-2015	678	47.1
	2016-2019	486	33.7
	2020-2022	276	19.2
Adjuvant chemotherapy	not performed	1037	72.0
	performed	403	28.0
	including perioperative	95	6.7

Notes: ARCR — Arkhangelsk Regional Cancer Registry. ¹ — Morphology codes: 8140/3, 8144/3, 8210/3, 8255/3, 8261/3, 8263/3, 8323/3. ² — Morphology codes: 8020/3, 8021/3, 8480/3, 8490/3. Since mucin production is a marker of poor prognosis [18], signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma were grouped with anaplastic and undifferentiated malignancies. ³ — Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) (morphology code 8936/3) were analyzed separately due to distinct pathogenesis and prognosis. ⁴ — Morphology codes: 8000/3, 8001/3, 8010/3, 8070/3, 8071/3, 8075/3, 8120/3, 8230/3, 8240/3, 8246/3, 8249/3, 8560/3. ⁵ — Tumor stage was unspecified, but radical surgical resection was confirmed.

стадия, а также дата смерти. Интервалы времени между датой морфологического подтверждения ЗНО и началом хирургического лечения (время до хирургического лечения — ВХЛ) классифицировались следующим образом: 1) до 7 дней (рекомендуется Программой государственных гарантий); 2) от 8 до 28 дней; 3) от 29 до 56 дней; 4) от 57 до 84 дней; 5) от 85 до 180 дней и 6) от 181 до 365 дней (категории ВХЛ от 1 до 6). Записи с ВХЛ более года были признаны ненадежными и исключались из анализа выживаемости. Для оценки клинической значимости периоперационной химиотерапии была введена соответствующая переменная. Анализ выживаемости в зависимости от ВХЛ проводился на подгруппе радикально оперированных пациентов с РЖ стадии T2-4NлюбаяM0 (согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения), выбранных из базы данных АОКР. Мы включили в анализ также случаи РЖ IV стадии,

при условии наличия сведений о радикальном удалении первичной опухоли и всех проявлений ее отдаленного распространения.

Методы анализа

Для оценки влияния ВХЛ на прогноз использовали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ). В этом контексте событием считалась смерть пациента от РЖ или осложнений, связанных с его лечением. Живые пациенты были цензурированы по дате выгрузки данных из базы АОКР минус два месяца. Это было сделано для обеспечения актуальности данных о смертях, учитывая ежемесячное обновление информации о жизненном статусе пациентов через сверку с данными Медицинского информационно-аналитического центра Архангельской области. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, цензурировались по дате последнего визита в АКОД, а умершие от других причин — по дате их смерти.

Анализ выживаемости проводился с использованием методов Каплана – Майера [13] и life tables [14], а также лог-рангового теста для выявления различий между подгруппами исследуемой популяции. Для учета влияния различных факторов, доступных в базе АОКР, применялась многофакторная регрессия Кокса [15]. В модель включались переменные, кодирующие эти факторы. Предыдущие исследования показали, что стадия заболевания и проведение адъювантной химиотерапии являются ключевыми прогностическими факторами, поэтому поправка на эти переменные проводилась на первом шаге регрессии [16, 17]. Затем в многофакторную модель добавляли остальные переменные. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все расчеты были проведены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel и Stata 15.0 MP (Stata Corp., TX, USA).

Результаты

За анализируемый период с 2010 по 2023 гг. в БД АОКР было зарегистрировано 1 440 случаев радикально прооперированного РЖ, все они были включены в анализ выживаемости. Их исходные характеристики приведены в табл. 1.

Большинству больных лечение было начато в сроки до 8–28 дней после установления диагноза, более того 26,9 % (388) больных РЖ получили его в течение 7 дней после морфологической верификации. Однако значительная часть больных получила лечение в более поздние сроки. Распределение медианы времени ожидания операции у больных РЖ после морфологического подтверждения, получавших только хирургиче-

ское лечение и периоперационную химиотерапию представлено на рис. 1. Периоперационная химиотерапия применяется в АКОД с 2019 г., сразу после ее появления в Клинических рекомендациях МЗ РФ. Поскольку этот подход к лечению РЖ закономерно отодвигает сроки проведения хирургического лечения, распределение сроков ожидания операции для нее представлено отдельно.

Опухолеспецифическая выживаемость в течение 5 лет для всей анализируемой популяции пациентов с РЖ составила 38,5 % (95 % ДИ 36,6–40,4 %). Медиана времени наблюдения больных, получавших НАХТ, составила 18 мес. Показатели выживаемости после НАХТ, в сравнении с таковыми, при хирургическом лечении при II–III стадии РЖ представлены на рис. 2.

Двухлетняя ОСВ при использовании периоперационной ХТ у радикально прооперированных больных РЖ II+ стадии составила 74,3 % (95 % ДИ 61,0–83,6 %), сравнительно с 61,9 % (95 % ДИ 58,6–65,0 %), хи-квадрат (2) 2,98, $p = 0,0845$. В связи с незрелостью данных о выживаемости после сочетания радикального хирургического лечения и НАХТ с одной стороны, а также учитывая влияние этого фактора на основную анализируемую переменную, ВХЛ, с другой, дальнейший анализ ОСВ в зависимости от ВХЛ проведен на когорте 1 333 больных, получавших хирургическое лечение и его сочетание с послеоперационной ХТ. Показатели выживаемости в зависимости от ВХЛ в этой группе больных представлены на рис. 3.

Раннее начало хирургического лечения было ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни больных. Пятилетняя ОСВ составила 47,9 % (95 % ДИ 42,4–53,2 %) у больных РЖ

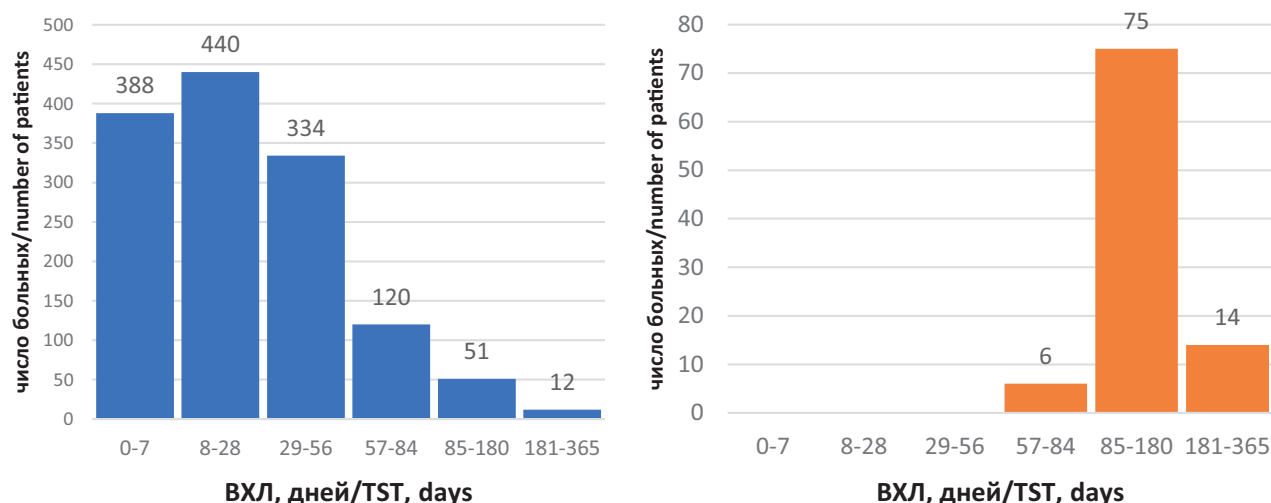


Рис. 1. Распределение времени ожидания радикального хирургического лечения (ВХЛ) рака желудка после морфологического подтверждения у больных, получавших: а) только хирургическое лечение, б) периоперационную химиотерапию. Данные АКОД, 2010–2023

Fig. 1. Time from diagnosis to radical surgery (TDTS) in gastric cancer patients treated with: а) surgery alone, or б) perioperative chemotherapy. Data source: Arkhangelsk Clinical Oncology Center (ACOC), 2010–2023

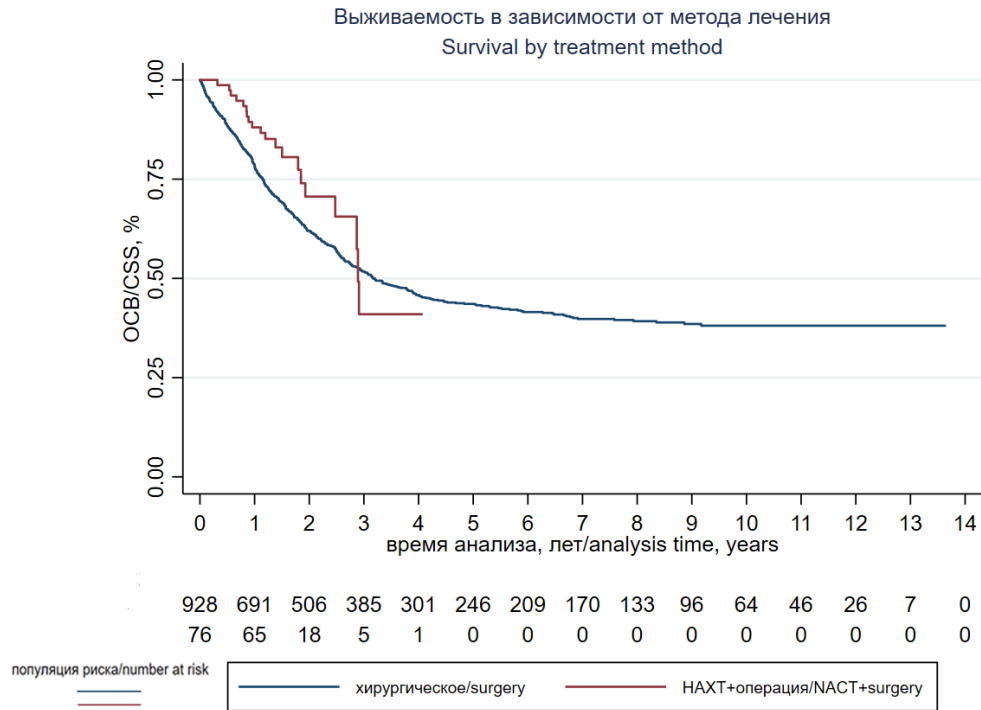


Рис. 2. Показатели опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) у больных РЖ II-III в зависимости от метода лечения.
HAXT — неоадьювантная химиотерапия
Fig. 2. Cancer-specific survival (CSS) in stage II-III gastric cancer patients by treatment modality. NACT — neoadjuvant chemotherapy

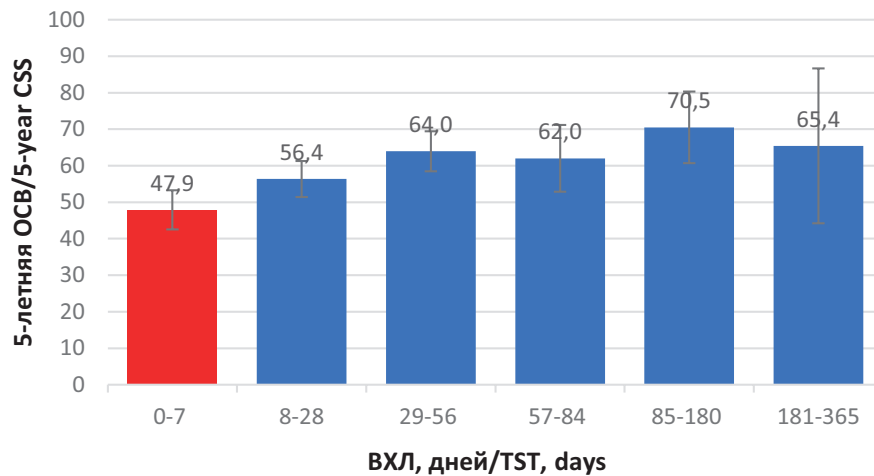


Рис. 3. Показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости больных ЗНО желудка в зависимости от времени начала хирургического лечения среди радикально прооперированных больных. Рекомендованный программой госгарантий срок 0–7 дней выделен красным цветом
Fig. 3. 5-year CSS in radically resected gastric cancer patients by time to surgery.
The 0–7 day window (State Guarantees Program recommendation) is highlighted in red

при ВХЛ до 7 дней, сравнительно с 56,4 (ДИ 51,2–61,1 %), при большей установленной длительности этого интервала.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа выживаемости представлены в табл. 2.

Риск смерти от РЖ в однофакторной модели ОСВ у больных, получавших лечение в срок 0–7 дней, рекомендованный Программой госгарантий был значимо, на 43–79 % выше, чем у больных, получавших лечение в более отдаленные сроки ($p < 0,01$).

Поправка на стадию изменила значения отношений рисков (ОР) смерти от РЖ, оставив значимо более благоприятным прогноз у больных, прооперированных через 8–28 и 29–56 дней, сравнительно с прооперированными в течение первой недели после морфологического подтверждения диагноза. Дополнительная поправка на проведение АХТ оставила значения ОР смерти от РЖ более благоприятными для значений ВХЛ до 8 нед. (8–56 дней), сравнительно с промежутком 0–7 дней. В многофакторной модели статистически значимо благоприятным, сравни-

Таблица 2. Регрессионный анализ ОСВ в зависимости от времени начала хирургического лечения при раке желудка. АОКР, 2010–2022 гг.

ВХЛ, дней	N	Модель 1. Однофакторный	Модель 2. Поправка на стадию	Модель 3. Поправка на стадию и проведение АХТ	Модель 4. Многофакторный (все переменные)
0–7	388	референтная 1,0			
8–28	440	0,74 (0,61–0,91)	0,77 (0,63–0,94)	0,77 (0,63–0,94)	0,76 (0,62–0,93)
29–56	334	0,61 (0,48–0,77)	0,70 (0,56–0,88)	0,70 (0,56–0,88)	0,68 (0,54–0,86)
57–84	108	0,59 (0,42–0,82)	0,83 (0,59–1,16)	0,83 (0,59–1,16)	0,80 (0,57–1,13)
85–180	51	0,55 (0,38–0,91)	0,84 (0,51–1,38)	0,85 (0,51–1,39)	0,68 (0,41–1,13)
181–365	12	0,26 (0,06–1,03)	0,38 (0,09–1,54)	0,38 (0,09–1,52)	0,43 (0,11–1,76)

Примечание: ВХЛ — время до хирургического лечения. АХТ — адъювантная химиотерапия. TTS — time to surgery, ACT — adjuvant chemotherapy.

Table 2. Regression analysis of CSS by the time of initiation of surgery treatment for gastric cancer. ARCR, 2010–2022

TTS, days	N	Model 1. Univariate	Model 2. adjustment for stage	Model 3. adjustment for stage ACT	Model 4. multivariate (all vari- ables)
0–7	388	reference 1.0			
8–28	440	0.74 (0.61–0.91)	0.77 (0.63–0.94)	0.77 (0.63–0.94)	0.76 (0.62–0.93)
29–56	334	0.61 (0.48–0.77)	0.70 (0.56–0.88)	0.70 (0.56–0.88)	0.68 (0.54–0.86)
57–84	108	0.59 (0.42–0.82)	0.83 (0.59–1.16)	0.83 (0.59–1.16)	0.80 (0.57–1.13)
85–180	51	0.55 (0.38–0.91)	0.84 (0.51–1.38)	0.85 (0.51–1.39)	0.68 (0.41–1.13)
181–365	12	0.26 (0.06–1.03)	0.38 (0.09–1.54)	0.38 (0.09–1.52)	0.43 (0.11–1.76)

Note: TTS — time to surgery, ACT — adjuvant chemotherapy.

тельно с ВХЛ 0–7 дней, остался только временной промежуток до операции 8 нед. (8–56 дней) после морфологической верификации, обеспечивающий снижение риска смерти на 24–31 %.

В многофакторной модели, наряду с ВХЛ, независимыми факторами прогноза выживаемости оказались стадия (ОР 2,49, 4,92, 9,72 и 0,96 для II, III, IV и неизвестной стадии, сравнительно с I стадией), расположение первичного очага в средней (ОР 0,70, 95 % ДИ 0,50–0,99) и нижней трети желудка (ОР 0,69, 95 % ДИ 0,47–0,99), сравнительно с расположением в верхней трети. Риск смерти от ЗНО желудка был в 10 раз ниже при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ОР 0,10, 95 % ДИ 0,03–0,41), чем при аденокарциноме желудка. Пол и возраст значимого влияния на риск смерти от РЖ не оказали.

Обсуждение

Данный анализ, проведенный на основании реальной практики на сплошной выборке радикально прооперированных больных с локализованным РЖ из зарекомендовавшего себя высоким качеством данных Архангельского канцер-регистра [10, 11], показал, что срок проведения специализированного хирургического лечения в пределах одной недели был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Программа государственных гарантий определяет этот период

для начала любого специализированного лечения, но только хирургическое удаление опухоли является необходимым условием для излечения при РЖ [9]. В нашем анализе, охватывавшем все наблюдения РЖ в АО с 2010–2023 гг., промежуток ВХЛ 1–7 дней был соблюден у 27 % больных РЖ. Поправка на все доступные в регистре переменные, включая стадию, проведение АХТ, возраст больных и морфологию опухоли, оставила значения ОР для опухолеспецифической выживаемости при отдаленном до двух мес. (56 дней) сроке проведения хирургического лечения более благоприятными, сравнительно с ВХЛ 1–7 дней.

Логика введения недельного срока до начала специализированного лечения понятна, она связана с опасением, что опухоль может прогрессировать при большой отсрочке начала лечения. В то же время понятно, что качество подготовки больного к хирургическому лечению может оказать влияние на его непосредственные и отдаленные исходы. Больным РЖ необходимо дообследование для установления степени тяжести сопутствующей патологии и ее коррекцию, что напрямую влияет на выбор объема хирургического вмешательства [9].

Учитывая спектр факторов риска РЖ, включающий употребление крепкого алкоголя, курение, диету, богатую солью [9], к моменту установления диагноза, больные могут иметь тяжелую

сопутствующую патологию, обусловленную этими же факторами. Значительной части из них необходима предоперационная подготовка для уменьшения риска осложнений после проведенного хирургического вмешательства. При этом больные с недостаточно компенсированным нутритивным статусом перед операцией имеют более низкую общую и безрецидивную выживаемость и более высокую частоту осложнений хирургического лечения [19]. В нашем анализе 51 пациент получили радикальное хирургическое лечение спустя 3 мес. после верификации, а 12 пациентов — спустя полгода и более. В рамках популяционного анализа, основанного на данных регистра рака, который не собирает сведения о сопутствующей патологии больных, осложнениях течения основного заболевания и т. п., невозможно установить причины такой значительной задержки во времени проведения операции. Такая значительная отсрочка операции, тем не менее, не привела к ухудшению выживаемости больных. Требуется отдельный анализ в рамках углубленного эпидемиологического исследования на совмещенной БД популяционного и госпитального регистров.

В клинических рекомендациях авторитетных врачебных сообществ нет указания на то, какие сроки проведения хирургического лечения после морфологической верификации являются оптимальными [20–24]. При этом все большая часть больных операбельным РЖ получает неоадьювантную ХТ, чаще в составе периоперационной ХТ, что приводит к увеличению промежутка между верификацией опухоли и началом операции (4 курса FLOT или FOLFOX, либо 3 курса XELOX проводят за 11–12 нед.), но при этом к существенному улучшению выживаемости [9]. Значительная часть, 79 % больных РЖ в нашем анализе, получивших периоперационную химиотерапию, а затем полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование перед операцией, были прооперированы через 85 и более дней после морфологической верификации диагноза. В нашем исследовании проиллюстрирован начальный опыт введения этого подхода в рутинной клинической практике. Несмотря на сдвиг сроков хирургического лечения на более чем два месяца, показатели выживаемости больных РЖ II–III стадии после НАХТ оказались выше, чем при хирургическом лечении, хотя различия не достигли статистической значимости в связи со сравнительно небольшим числом наблюдений с периоперационной ХТ. В последующих анализах с включением большего числа больных РЖ, получивших периоперационную ХТ и более длительным сроком наблюдения, мы планируем оценить эффективность этого подхода сравнительно с хирургическим лечением, либо

его сочетанием с адьювантной ХТ в рамках популяционного анализа.

В нашем исследовании поправка на стадию, проведение АХТ и все доступные в регистре рака переменные практически не привели к существенному изменению риска смерти от РЖ. Это может свидетельствовать о том, что РЖ в большинстве случаев не прогрессирует в течение нескольких недель и даже месяцев после морфологического исследования.

Достоинством нашего исследования является его популяционный характер. Мы изучили исходы лечения всех зарегистрированных в АО больных РЖ за длительный период времени. Это может служить отражением рутинной клинической практики и практики маршрутизации больных с установленным диагнозом ЗНО.

Ограничением исследования является то, что оно не может включать важные исходные факторы, 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. В ретроспективном исследовании также присутствует риск ошибки отбора, заключающейся в том, что какой бы ни была причина задержки хирургического лечения, опухоль остается операбельной после морфологической верификации только у больных с неагрессивно растущей опухолью. Это потенциально подтверждается номинально низкими (но статистически не достоверными) значениями относительного риска смерти от РЖ среди 12 больных, прооперированных через 6 и более месяцев после морфологической верификации. Вместе с тем в этом исследовании мы не смогли идентифицировать исходные факторы риска, которые могли бы предсказывать агрессивное течение РЖ.

Нам не удалось идентифицировать подгруппы пациентов, которые могли бы выиграть от более раннего проведения хирургического лечения, потенциально ими могли бы оказаться больные с быстрорастущими опухолями. В частности, поправка на морфологию в регрессионной модели не изменила прогноз выживаемости. При этом на клинических моделях показано, что низкая дифференцировка РЖ, наряду с высоким уровнем маркера С19-9, связаны с большей распространенностью опухоли к моменту хирургического лечения и могут предсказывать ухудшение выживаемости [25].

В дальнейшем мы планируем изучить значение времени до начала специального лечения в рамках углубленных эпидемиологических исследований, предусматривающих объединение данных регистра с детализованными молекулярно-биологическими, диагностическими и мор-

фологическими факторами. Это потенциально может привести к выделению групп больных, которые могли бы выиграть от более раннего начала специального лечения. Для окончательного подтверждения безопасности разумного отсрочивания времени начала хирургического лечения и внесения предложений в действующие клинические рекомендации требуются проспективные клинические исследования.

Заключение

В нашем анализе было установлено, что для большинства больных РЖ потенциально безопасным промежутком времени между морфологическим подтверждением диагноза и началом радикального хирургического лечения может быть срок до двух месяцев (29–56 дней). В то же время необходим поиск подгрупп больных, нуждающихся в более раннем назначении лечения. Этот поиск возможен в рамках углубленных популяционных исследований с включением в него детальных данных о молекулярно-биологических характеристиках опухолей и о состоянии больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом от 18.10.2023 года, протокол № 07/10-23. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. This work was approved by the Ethics Committee on 18.10.2023, protocol No. 07/10-23. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Курчатова П.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Потехина Е.Ф. — сбор данных, анализ и систематизация данных, правка черновика статьи;

Богданов Д.В., Березин А.В., Вторая О.М. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка дизайна исследования; получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors' Contributions

Kurchatov P.A. — conceptualized the study, collected and analyzed data, drafted the manuscript, and conducted literature review;

Potekhina E.F. — collected and analyzed data;

Bogdanov D.V., Berezin A.V., Vtoraya O.M. — collected and analyzed data, critically revised the manuscript, and edited the draft;

Valkov M.Yu. — designed the study, collected and analyzed data, wrote the manuscript, and approved the final version for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer observatory. Cancer Today.-URL: <https://gco.iarc.fr/>. (12.09.2024).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., et al. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024: 276.-ISBN 978-5-85502-298-8. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2024: 276.-ISBN 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
3. Tope P., Farah E., Ali R., et al. 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: e81354.-DOI: 10.7554/eLife.81354.
4. Di Girolamo C., Walters S., Gildea C., et al. 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): e0201288.-DOI: 10.1371/journal.pone.0201288.
5. Visser E., Loeffink A.G., van Rossum P.S., et al. 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.
6. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11-20.-DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
7. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10184): 1948-57.-DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
8. Bradley C.A. Perioperative FLOT superior to ECF/X. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16(8): 465.-DOI: 10.1038/s41571-019-0215-3.
9. Рак желудка. Клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 (28.03.2024). [Stomach cancer. Clinical guidelines. Clinical guidelines directory: Ministry of Health of the Russian Federation. 2020.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 (28.03.2024) (In Rus)].
10. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diag-

- nosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
11. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., et al. Популяционный раковый регистр, как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017; (5): 54-62.-DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62. [Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Koulman M.P., et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Human Ecology*. 2017; (5): 54-62.-DOI: 10.33396/1728-0869-2017-5-54-62 (In Rus)].
 12. Громов Д.Д., Агаева А.В., Чемакина О.В., et al. 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. [Gromov D.D., Agaeva A.V., Chemakina O.V., et al. 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. (In Rus)].
 13. Kaplan E.L.; Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc*. 1958; 53(282): 457-481.-DOI: 10.2307/2281868.
 14. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis*. 1958; 8(6): 699-712.-DOI: 10.1016/0021-9681(58)90126-7.
 15. Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of Royal Statistical Society*. 1972; 34: 187-220.-DOI: 10.1007/978-1-4612-4380-9_37.
 16. Piessen G., Messager M., Leteurtre E., et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009; 250(6): 878-87.-DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b21c7b.
 17. Ito Y., Ohno Y., Rachet B., et al. Cancer survival trends in Osaka, Japan: the influence of age and stage at diagnosis. *JJCO*. 2007; 37(6): 452-8.-DOI: 10.1093/jjco/hym047.
 18. Yuan Y., Chen Z., Chen J., et al. Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a retrospective study of clinical series. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018; 11(2): 813-821.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31938170/>.
 19. Liu H., Yang X.C., Liu D.C., et al. Clinical significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in gastric cancer patients: A meta-analysis of 9,764 participants. *Front Nutr*. 2023; 10: 1156006.-DOI: 10.3389/fnut.2023.1156006.
 20. Kim T.H., Kim I.H., Kang S.J., et al. Korean practice guidelines for gastric cancer 2022: An evidence-based, multidisciplinary approach. *J Gastric Cancer*. 2023; 23(1): 3.-DOI: 10.5230/jgc.2023.23.e20.
 21. Wang F., Zhang X., Tang L., et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023. *Cancer Commun (Lond)*. 2024; 44(1): 127-172.-DOI: 10.1002/cac2.12516.
 22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023; 26(1): 1-25.-DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
 23. Lordick F., Al-Batran S.E., Arnold D., et al. German, Austrian, and Swiss guidelines for systemic treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2024; 27(1): 6-18.-DOI: 10.1007/s10120-023-01424-y.
 24. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(2): 167-192.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
 25. Yin H.H., Xu M.Q., Liu B.Z., et al. Combination of pre-operative CA19-9 levels, cell differentiation, and age predicts survival for patients with gastric cancer before surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(49): e28017.-DOI: 10.1097/MD.00000000000028017.

Поступила в редакцию / Received / 27.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Петр Андреевич Курчатov / Petr A. Kurchatov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0598-2387>.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitry V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>, eLibrary SPIN-code: 2507-1354, Author ID (Scopus): 57964253300.

Елена Федоровна Потехина / Elena F. Potekhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-4244>, Author ID (Scopus): 57196940441.

Андрей Владимирович Березин / Andrey V. Berezin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-7505-6780>.

Ольга Михайловна Вторая / Olga M. Vtoraya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0747-4852>, Author ID (Scopus): 741776.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, eLibrary SPIN-code: 8608-8239, Researcher ID (WOS): L-4441-2018, Author ID (Scopus): 6506508968.

