

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco629170>

# Роль маршрутизации в диагностике острого лейкоза у детей: наблюдательное ретроспективное нерандомизированное исследование

И.С. Долгополов<sup>1, 2</sup>, М.Ю. Рыков<sup>3</sup><sup>1</sup> Детская областная клиническая больница, Тверь, Россия;<sup>2</sup> Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия;<sup>3</sup> Российский государственный социальный университет, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**обоснование.** Острый лейкоз — наиболее распространённая злокачественная патология у детей: 55–62 на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика затруднена ввиду неспецифичности первичных симптомов, особенно в регионах с населением до 100 тыс. человек, где случай острого лейкоза у детей диагностируется 1 раз в период от 2 до 5 лет и где отсутствует онкологическая настороженность среди врачей поликлинического звена.

**Цель.** Оценить влияние маршрутизации на сроки установления диагноза «острый лейкоз» на примере Тверской области.

**Материалы и методы.** В анализ включено 35 пациентов, госпитализированных в отделение онкогематологии Детской областной клинической больницы (г. Тверь) за период с 2018 по 2023 год с диагнозами: острый лимфобластный лейкоз (С91.0) — 30 (86%) пациентов, острый миелоидный лейкоз (С92) — 3 (9%) пациента, и лейкоз с неопределённым клеточным типом (С95.0) — 2 (5%) пациента. Средний возраст пациентов составил 61 мес. (5,1 года). Тромбоцитопения и анемия на момент диагноза обнаруживались у 76% и 78% соответственно. Лейкоцитоз ( $>20 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдался у 58%, лейкопения ( $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) — у 15% пациентов. В 97% случаев в периферической крови определялись бласты от 2% до 95%. В г. Тверь (Группа 1) и Тверской области (Группа 2) выявлено 16 (46%) и 19 (54%) больных соответственно. Средний возраст пациентов в Группе 1 — 28,6 мес., а в Группе 2 — 72,3 мес. ( $p=0,1$ ).

**Результаты.** В Группе 1 и 2 острый лимфобластный лейкоз был диагностирован в 14 (88%) и 16 (84%) случаях соответственно ( $p=0,6$ ), острый миелоидный лейкоз — в 1 (6%) и 2 (11%) случаях соответственно ( $p=0,7$ ), и лейкоз с неопределённым клеточным типом — в 1 (6%) и 1 (5%) случае соответственно ( $p=0,95$ ). В общей группе ( $n=35$ ) отсрочка диагноза на срок  $<2$  недель наблюдалась в 21 (60%) случае, на срок 2–4 недели — в 7 (20%) случаях, на срок 4–8 недель — в 4 (11%) случаях, и на срок  $>8$  недель — в 3 (9%) случаях. При сравнении двух групп пациентов, проживающих в городе и в области, отсрочка диагноза на срок  $<2$  недель отмечена в 7 (44%) случаях в Группе 1 против 13 (68%) случаев в Группе 2; на срок 2–4 недели — в 6 (38%) против 3 (17%) случаев; на срок 4–8 недель — в 1 (6%) против 1 (5%) случая; на срок  $>8$  недель — в 2 (12%) против 2 (10%) случаев соответственно ( $p=0,37$ ).

Не отмечено достоверного влияния удалённости места проживания пациентов от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь, на время постановки диагноза. При расстоянии  $<50$  км отсрочка диагноза на сроки  $<2$  нед., 2–4 нед., 4–8 нед. и  $>8$  нед. наблюдалась в 36%, 36%, 21% и 7% случаев соответственно. При удалении на расстояние 50–100 км диагноз был поставлен в период 2–4 недели в 100% случаев. При проживании пациентов на расстоянии  $>100$  км отсрочка диагноза на сроки  $<2$  нед., 2–4 нед., 4–8 нед. и  $>8$  нед. наблюдалась в 30%, 30%, 20% и 20% соответственно ( $p=0,78$ ).

**Заключение.** Удалённость от Детской областной клинической больницы г. Твери не оказала влияние на срок постановки диагноза «острый лейкоз» у детей. Отсутствие негативного влияния этого фактора достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями области и быстрой госпитализацией детей с подозрением на онкогематологическую патологию в профильное отделение.

**Ключевые слова:** острый лейкоз; дети; задержка в постановке диагноза; расстояние; медицинское учреждение 3-го уровня.

## Как цитировать:

Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Роль маршрутизации в диагностике острого лейкоза у детей: наблюдательное ретроспективное нерандомизированное исследование // Российский онкологический журнал. 2024. Т. 29, № 1. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco629170>

Рукопись получена: 17.03.2024

Рукопись одобрена: 05.04.2024

Опубликована online: 30.08.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/onco629170>

# The role of routing in the diagnosis of acute leukemia in children: an observational retrospective non-randomized study

Igor S. Dolgoplov<sup>1,2</sup>, Maksim Yu. Rykov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Tver, Russia;

<sup>2</sup> Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>3</sup> Russian State Social University, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Acute leukemia is the commonest malignancy of childhood with an incidence rate of about 55–62 per 1 million under 18 years of age. Early diagnosis of acute leukemia is difficult due to the non-specificity of primary symptoms, which are often hidden under the “masks” of other diseases. This problem is especially relevant for regions with a population of up to 100 thousand people, where a case of acute leukemia in children occurs every 2–5 years causing too low oncological alertness among pediatricians.

**AIM:** Assess the delay in diagnosis depending on the areas of residence in the Tver region and area remoteness from the Tver Regional Clinical Children's Hospital (Tver, Russia).

**MATERIALS AND METHODS:** The analysis included 35 patients hospitalized in the Department of Oncology and hematology of the Tver Regional Clinical Children's Hospital for the period from 2018 to 2023. The diagnoses were: acute lymphocytic leukemia (C91.0) — 30 (86%) patients, acute myeloid leukemia (C92) — 3 (9%) patients, and acute leukemia of unspecified cell type (C95.0) — 2 (5%) patients. The mean age was 61 months (5.1 years). Thrombocytopenia and anemia at the time of diagnosis were found in 76% and 78%, respectively. Leukocytosis ( $> 20 \times 10^9/L$ ) was observed in 58%, leukopenia ( $< 3.5 \times 10^9/L$ ) in 15% of patients. In 97% of cases blasts (2% to 95%) were detected in peripheral blood. In the city of Tver (Group 1) and the Tver region (Group 2), 16 (46%) and 19 (54%) patients were identified, respectively. The mean age of patients in Group 1 is 28.6 months, and in Group 2 — 72.3 months ( $p=0.1$ ).

**RESULTS:** In Groups 1 and 2, acute lymphocytic leukemia was diagnosed in 14 (88%) and 16 (84%), respectively ( $p=0.6$ ); acute myeloid leukemia — in 1 (6%) and 2 (11%), respectively ( $p=0.7$ ); acute leukemia of unspecified cell type — in 1 (6%) and 1 (5%) cases, respectively ( $p=0.95$ ). Delay of diagnosis in the general group ( $n=35$ ) was observed as follows:  $< 2$  weeks — in 21 (60%) cases; 2–4 weeks — in 7 (20%) cases; 4–8 weeks — in 4 (11%) cases;  $> 8$  weeks — in 3 (9%) cases. Comparison of the time of delayed diagnosis among patients living in the city of Tver versus the Tver region yielded following results:  $< 2$  weeks in 7 (44%) vs 13 (68%) cases; 2–4 weeks — in 6 (38%) vs 3 (17%), 4–8 weeks — in 1 (6%) vs 1 (5%);  $> 8$  weeks — in 2 (12%) vs 2 (10%) cases, respectively ( $p=0.37$ ). There was no significant impact of the distance of the residence place from the level 3 children's hospital providing specialized care on the time of diagnosis. With the patients' distance of  $< 50$  km from the clinic, the diagnosis delay of  $< 2$  weeks, 2–4 weeks, 4–8 weeks and  $> 8$  weeks was observed in 36%, 36%, 21% and 7% of cases, respectively. With the distance of 50–100 km, the diagnosis was made in the period of 2–4 weeks in 100% of cases. With the removal of  $> 100$  km the diagnosis delay of  $< 2$  weeks, 2–4 weeks, 4–8 weeks,  $> 8$  weeks was observed in 30%, 30%, 20% and 20%, respectively ( $p=0.78$ ).

**CONCLUSION:** The distance from the third-level hospital did not affect the period of diagnosis of acute leukemia in children. We believe this is achieved by holding daily on-line conferences with country hospitals and out-patient departments followed by the rapid hospitalization of children with suspected oncohematological disorders in the specialized department.

**Keywords:** acute leukemia; children; delay in diagnosis; distance; third-level hospital.

## To cite this article:

Dolgoplov IS, Rykov MYu. The role of routing in the diagnosis of acute leukemia in children: an observational retrospective non-randomized study. *Russian Journal of Oncology*. 2024;29(1):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco629170>

Submitted: 17.03.2024

Accepted: 05.04.2024

Published online: 30.08.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения детей с острым лейкозом (ОЛ) значительно улучшились за последние два десятилетия благодаря нескольким поколениям клинических исследований [1, 2]. Применение риск-адаптированной специфической терапии, а также совершенствование протоколов сопроводительной терапии достоверно снизили как частоту рецидивов, так и смертность, связанную с лечением [3]. Несмотря на улучшения результатов лечения детей и молодых взрослых с ОЛ, определённые социально-экономические проблемы, вопросы организации медицинской помощи, а также тип лечебного учреждения, в котором эта помощь оказывается, могут повлиять на результаты терапии [4–6].

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала «Руководство по ранней диагностике рака» в поддержку укрепления программ ранней диагностики во всём мире. В этом документе «задержка» в широком смысле подразделяется на задержку со стороны пациента (от появления симптомов до первого посещения врача, интервал обращения) и задержку со стороны системы здравоохранения, которая далее подразделяется на отсрочку постановки диагноза (от первоначального посещения врача до подтверждённого диагноза, диагностический интервал) и задержку лечения (от подтверждённого диагноза до начала лечения, терапевтический интервал) [7]. Длительность каждого из трёх этапов ранней диагностики должна в идеале составлять не более 30 дней для всех типов злокачественных новообразований у детей и взрослых. Что касается детей с ОЛ, то в большинстве опубликованных работ интервал от появления симптомов до начала химиотерапии составляет менее 60 дней [8–13]. При этом с сокращением общего времени ранней диагностики ОЛ до 30 дней и менее достоверно увеличивается безрецидивная и общая выживаемость пациентов [5, 13].

Одним из факторов, влияющих на задержку диагностики на втором этапе, является расстояние от места проживания пациента до учреждения здравоохранения, имеющего в штате детских онкологов и гематологов, способных оказать специализированную помощь [4, 13, 14]. Полагаем, что данное исследование станет основой программ борьбы с раком, позволяющих систематически устранять барьеры, которые могут препятствовать своевременному оказанию педиатрической онкологической помощи на каждом этапе.

**Цель** — выявление корреляции между расстоянием от места проживания детей с диагнозом «острый лейкоз» до Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Детская областная клиническая больница» (ДОКБ, учреждение 3-го уровня) и отсрочкой в постановке диагноза заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективное нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст до 18 лет;
- подтверждённый диагноз «острый лейкоз»;
- добровольное информированное согласие родителей/законных представителей на участие пациентов в исследовании и публикацию результатов.

Критерии невключения: отказ от участия в исследовании.

### Условия проведения и продолжительность исследования

В анализ включено 35 доступных для анализа пациентов в возрасте до 18 лет, госпитализированных в отделение онкогематологии ДОКБ за период с 2018 по 2023 год с подтверждённым диагнозом «острый лейкоз».

### Описание медицинского вмешательства

Острый лимфобластный лейкоз (С91.0) был диагностирован в 30 случаях (86%), острый миелоидный лейкоз (С92) — в 3 случаях (9%), и лейкоз с неопределённым клеточным типом (С95.0) — в 2 случаях (5%).

Первичный анализ крови показал следующие результаты:

- тромбоцитопения и анемия на момент диагноза были обнаружены у 76% (группа 1) и 78% (группа 2) соответственно;
- концентрация тромбоцитов:
  - тромбоцитопения ( $50-99 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдалась у 50%;
  - $20-49 \times 10^9/\text{л}$  — у 37,5%;
  - $<20 \times 10^9/\text{л}$  — у 12,5%;
- тяжёлая анемия ( $<70 \text{ г/л}$ ) наблюдалась у 47% пациентов;
- концентрация лейкоцитов:
  - лейкоцитоз ( $>20 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдался у 58%;
  - лейкопения ( $<3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) — у 15% пациентов;
  - гиперлейкоцитоз ( $>100 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдался у 5 пациентов (14%);
- средняя концентрация лейкоцитов составила  $261,6 \times 10^9/\text{л}$  (126–470), в 27% случаев концентрация лейкоцитов в периферической крови укладывалась в нормальные референтные значения;
- в 97% случаев ( $n=34$ ) в периферической крови определялись бласты от 2% до 95%.

В связи с невозможностью осуществления полноценной диагностики на месте все пациенты максимально быстро после постановки предварительного диагноза

переводились в один из Федеральных детских онкологических центров. Средний срок перевода составил 4,2 [1–9] дня. Пункция костного мозга выполнена у 27 (77%) пациентов. Миелография выполнялась в случаях, если в периферии отсутствовали бласты при наличии цитопении в клиническом анализе крови, и если у пациента отсутствовали факторы, определяющие высокий риск и терапевтическую экстренность (кровоточивость степени III и выше, гиперлейкоцитоз, органная дисфункция и т.п.). При наличии факторов риска пациенты экстренно переводились в специализированный Федеральный центр.

В клинической картине преобладала гепатоспленомегалия (58%) и лимфаденопатия (54%). Инфекционный синдром с лихорадкой отмечался в 23% случаев и потребовал антибактериальной терапии. Геморрагический синдром степени III и выше, потребовавший трансфузии препаратов крови, имел место в 12% ( $n=4$ ) случаев.

По расстоянию от места проживания до ДОКБ пациенты подразделялись на следующие группы:

- Группа 1 — г. Тверь: «0» километров;
- Группа 2 — Тверская область:
  - <50 км;
  - 51–99 км;
  - >100 км.

По времени отсрочки диагноза от момента появления первых симптомов выделено 4 группы:

- <2 недель;
- 2–4 недели;
- от 4 до 8 недель;
- >8 недель.

### Анализ в подгруппах

Средний возраст пациентов составил 61 мес. (5,1 года). Соотношение полов: мальчики — 17 (46%), девочки — 18 (54%). В Твери (Группа 1) и Тверской области (Группа 2) выявлено 16 (46%) и 19 (54%) больных соответственно. Средний возраст пациентов в Группе 1 — 28,6 мес., в группе 2 — 72,3 мес. ( $p=0,1$ ).

### Этический комитет

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Детская областная клиническая больница» 20.02.2024 (№ 125284).

### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2019 (Microsoft Inc., США). В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами вычислялся  $t$ -критерий Стьюдента. При всех методах обсчёта различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В Группе 1 и Группе 2 было выявлено следующее распределение форм ОЛ:

- острый лимфобластный лейкоз — 14 (88%) и 16 (84%) случаев соответственно ( $p=0,6$ );
- острый миелоидный лейкоз — 1 (6%) и 2 (11%) случая соответственно ( $p=0,7$ );
- лейкоз с неопределённым клеточным типом — 1 (6%) и 1 (5%) случай соответственно ( $p=0,95$ ).

Отсрочка диагноза составила в среднем 21 [6–62] день и 18 [5–64] дней в Группе 1 и 2 соответственно. В общей группе ( $n=35$ ) отсрочка диагноза на период менее 2 недель наблюдалась в 21 (60%) случае, на период 2–4 недели — в 7 (20%) случаях, на период 4–8 недель — в 4 (11%) случаях, и на период >8 недель — в 3 (9%) случаях.

При сравнении показателя «отсрочка диагноза» в Группе 1 и Группе 2 получены следующие результаты:

- <2 недель: 7 (44%) против 13 (68%) случаев ( $p=0,15$ );
- 2–4 недели: 6 (38%) против 3 (17%) случаев ( $p=0,16$ );
- 4–8 недель: 1 (6%) против 1 (5%) случая;
- >8 недель: 2 (12%) против 2 (10%) случаев.

Статистическая разница между пациентами с ОЛ в Группе 1 и 2 не достигла достоверности ( $p=0,37$ ).

Среди пациентов Группы 2 не отмечено достоверного влияния удалённости места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную помощь (ДОКБ), на время постановки диагноза. При удалении пациентов на расстояние <50 км от ДОКБ отсрочка диагноза составляла:

- <2 недель — 36%;
- 2–4 недели — 36%;
- 4–8 недель — 21%;
- >8 недель — 7%.

При удалении на расстояние от 50 км до 100 км диагноз был поставлен в период 2–4 недель в 100% случаев.

Отсрочка диагноза при проживании пациентов на расстоянии >100 км от ДОКБ составляла:

- <2 недель — 30%;
- 2–4 недели — 30%;
- 4–8 недель — 20%;
- >8 недель — 20% ( $p=0,78$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Задержка в диагностике и лечении была описана во многих исследованиях с различными результатами в зависимости от типа исследуемого рака. Как правило, ОЛ диагностируется быстро, по сравнению с другими видами рака у детей [5, 15]. Однако результаты могут существенно различаться в зависимости от уровня дохода страны и системы организации медицинской помощи.

В большинстве исследований отмечено негативное влияние задержки от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза на показатели

общей и безрецидивной выживаемости, а также ранней летальности на фоне терапии [4–6, 12, 13]. В группе из 166 детей с острым лимфобластным лейкозом наблюдалось статистически значимое улучшение выживаемости у детей, у которых общая задержка лечения составила менее 30 дней, по сравнению с теми детьми, у которых общая задержка лечения составила 30–120 дней (86,4% против 60%,  $p=0,02$ ). При этом средний временной интервал от появления симптомов до начала химиотерапии (общая задержка) составил 53,5 [38–93,5] дня. Только 13,3% пациентов начали лечение в течение 30 дней после появления симптомов [13]. Y. Gardie и соавт. сообщают, что только у 66% детей с острым лимфобластным лейкозом диагноз был выставлен в срок до 30 дней, что негативно сказалось на результатах терапии [15]. Подобное негативное влияние отмечено и в публикации китайских коллег [6].

В нашем исследовании интервал от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза составил 19 [5–64] дней, а превышение диагностического интервала на срок более чем 30 дней наблюдалось только у 20% пациентов. Таким образом, наши данные положительно коррелируют не только с исследованиями, проведёнными в Бразилии, Мексике и Никарагуа, где медиана общей задержки составляет от 30 до 35 дней, но и с данными из Японии и Китая (медиана — 20 и 21 день соответственно) [6, 9, 11, 16, 17].

Увеличение расстояния от места проживания до лечебного учреждения, способного поставить диагноз, в большинстве случаев негативно влияет на результаты терапии и напрямую связано с удлинённым диагностическим интервалом. В исследовании, проведённом в Греции, была отмечена более высокая смертность среди детей, проживающих на расстоянии  $\geq 50$  км от лечебного центра, по сравнению с детьми, проживающими в пределах 50 км (коэффициент смертности: 1,77; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,93–3,37;  $n=293$ ). [18]. D.R. Youlden и соавт. наблюдали более высокую смертность среди детей с лейкозом среди тех, кто проживает в отдалённых районах, по сравнению с детьми в крупных городах Австралии (относительный риск 1,52; 95% ДИ 1,11–2,08;  $n=6\ 289$ ) [19]. В недавнем анализе всех пациентов детского возраста и молодых взрослых (до 39 лет) в Северо-Американской Национальной базе данных по раку S.J. Rotz и соавт. наблюдали более высокую выживаемость среди тех, кто проживает в пределах 50 миль (80 км) от онкологического центра, по сравнению с теми, кто проживает на расстоянии  $> 50$  миль (83% против 77% соответственно,  $p < 0,001$ ) [4]. В одновариантном анализе 288 детей с ОЛ поздняя диагностика наблюдалась в 45% случаев при проживании на расстоянии  $\leq 100$  км, и в 55% случаев — при расстоянии от госпиталя  $> 100$  км, а относительный риск отсрочки диагноза  $> 30$  дней составил 1,62, 95% ДИ 1,01–2,58,  $p=0,04$  [9].

С другой стороны, не во всех работах отмечено влияние удалённости проживания на исход терапии ОЛ. Так, А.Е. Janitz и соавт. не наблюдали различий между категориями удалённости от медицинской помощи и безрецидивной выживаемостью у детей и подростков в возрасте до 20 лет с острым лимфобластным лейкозом ( $n=275$ ). Однако и в этом исследовании при проживании пациента на расстоянии более 121 км (75 миль) от лечебного центра отмечена тенденция к повышению риска рецидива [20].

Нам не удалось выявить влияние расстояния от места проживания пациента до медицинского учреждения 3-го уровня на отсрочку диагноза «острый лейкоз» у детей. Среди детей, проживающих на расстоянии  $\geq 100$  км от ДОКБ, средняя отсрочка диагноза составила 20 [6–62] дней по сравнению 19 [5–64] днями у детей, проживающих ближе 100 км ( $p=0,97$ ). Интересно, что среди пациентов, проживающих в Твери, диагноз ставился до 30 дней в 72% случаев, тогда как в Тверской области в этот срок диагноз ставился в 85% случаев. Средняя отсрочка диагноза в Твери по сравнению с Тверской областью составила 21 день против 18 дней соответственно ( $p=0,58$ ). Большая частота раннего ( $< 4$  недель) выявления ОЛ в районах Тверской области по сравнению с городом может парадоксально объясняться тем, что врачи в районах, столкнувшись с нарушениями в анализах крови или необъяснимым ухудшением самочувствия пациента, стараются максимально быстро эвакуировать его в ДОКБ, где есть детский онколог. Городским пациентам, напротив, сначала проводят обследование в поликлинике города, затем их нередко госпитализируют в учреждения 2-го уровня и лишь затем переводят в ДОКБ.

## Ограничения исследования

Во-первых, с учётом детского населения Тверской области средняя заболеваемость всеми типами ОЛ составила 3 на 100 тыс. человек, что несколько ниже среднего показателя у детей до 18 лет [21]. Таким образом, можно предположить, что часть пациентов, проживающих на границе с Московской и Ленинградской областями, при появлении патологических симптомов обращаются непосредственно в федеральные детские онкологические учреждения, минуя ДОКБ. Во-вторых, данные о расстоянии до медицинского учреждения 3-го уровня геокодированы от уровня почтового индекса адреса фактического проживания пациента и не учитывают, как долго он добирался до лечебного учреждения первого обращения и не находился ли на момент начала заболевания в другом месте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют, что удалённость района проживания от медицинского учреждения 3-го уровня, возможно, не является значимым предиктором

исхода в последние годы, после значительных улучшений инфраструктуры автомагистралей и схем оказания медицинской помощи. Кроме того, нивелированию разницы способствует проведение ежедневного телемедицинского мониторинга неясных и тяжёлых пациентов в районах города и области со стороны ДОКБ. Для получения более репрезентативных данных следует продолжить набор пациентов и провести катанестическую оценку отдалённой общей и безрецидивной выживаемости в этих группах.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли

и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.С. Долгополов — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ литературных источников, редактирование текста; М.Ю. Рыков — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ литературных источников, редактирование и написание текста.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Dolgoplov IS — development of research design, data collection, analysis of literary sources, text editing; Rykov MYu — development of research design, data collection, analysis of literary sources, editing and writing of text.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, N 27. P. 2949–2962. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8289
- Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P., et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, N 27. P. 2938–2948. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636
- Alexander T.B., Wang L., Inaba H., et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials // *Cancer.* 2017. Vol. 123, N 19. P. 3791–3798. doi: 10.1002/cncr.30791
- Rotz S.J., Wei W., Thomas S.M., Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia // *Cancer.* 2020. Vol. 126, N 24. P. 5319–5327. doi: 10.1002/cncr.33175
- Brand N.R., Qu L.G., Chao A., Ilbawi A.M. Delays and Barriers to Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review // *Oncologist.* 2019. Vol. 24, N 12. P. e1371–e1380. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0057
- Dai Q., Liu R., Wang Y., et al. Longer Time Intervals From Symptom Onset to Diagnosis Affect the Overall Survival in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2021. Vol. 44. P. 285–292. doi: 10.1097/MPH.0000000000002344
- Guide to cancer early diagnosis. Geneva : World Health Organization, 2017.
- Flytkjær Virgilsen L., Møller H., Vedsted P. Cancer diagnostic delays and travel distance to health services: A nationwide cohort study in Denmark // *Cancer Epidemiol.* 2019. Vol. 59. P. 115–122. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.018
- Lins M.M., Amorim M., Vilela P., et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil // *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012. Vol. 34, N 7. P. 271–276. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea
- Begum M., Islam M.J., Akhtar M.W., Karim S. Evaluation of delays in diagnosis and treatment of childhood malignancies in Bangladesh // *South Asian J Cancer.* 2016. Vol. 5, N 4. P. 192–193. doi: 10.4103/2278-330X.195343
- Fajardo-Gutiérrez A., Sandoval-Mex A.M., Mejía-Arangur J.M., et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer // *Med Pediatr Oncol.* 2002. Vol. 39, N 1. P. 25–31. doi: 10.1002/mpo.10100
- Baker J.M., To T., Beyene J., et al. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study // *Leuk Res.* 2014. Vol. 38, N 2. P. 204–209. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.014
- Hailu A., Mekasha A., Hailu D., et al. Impact of delay prior to treatment in Ethiopian children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Health Med Ther.* 2023. Vol. 14. P. 147–157. doi: 10.2147/PHMT.S406181
- Sergentanis T., Dessypris N., Kanavidis P., et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece // *Eur J Cancer Prev.* 2013. Vol. 22, N 5. P. 473–479. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835c7f69
- Gardie Y., Wassie M., Wodajo S., et al. Delay in diagnosis and associated factors among children with cancer admitted at pediatric oncology ward, University of Gondar comprehensive specialized hospital, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study // *BMC Cancer.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 469. doi: 10.1186/s12885-023-10873-8
- De Angelis C., Pacheco C., Lucchini G., et al. The experience in Nicaragua: childhood leukemia in low income countries—the main cause of late diagnosis may be “medical delay” // *Int J Pediatr.* 2012. Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/129707

17. Tamefusa K., Ochi M., Ishida H., et al. Delayed diagnostic interval and survival outcomes in pediatric leukemia: A single-center, retrospective study // *Eur J Haematol*. 2023. doi: 10.1111/ejh.14162

18. Charalampopoulou A., Petridou E., Spyridopoulos T., et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece // *Eur J Cancer Prev*. 2004. Vol. 13, N 5. P. 397–401. doi: 10.1097/00008469-200410000-00007

19. Youlden D.R., Baade P.D., Valery P.C., et al. Differentials in survival for childhood cancer in Australia by remoteness of residence and area

disadvantage // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2011. Vol. 20, N 8. P. 1649–1656. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-11-0432

20. Janitz A.E., Barber R., Campbell J.E., et al. Measuring disparities in event-free survival among children with acute lymphoblastic leukemia in an academic institute in Oklahoma, 2005–2019 // *Cancer Epidemiol*. 2022. Vol. 81. P. 102275. doi: 10.1016/j.canep.2022.102275

21. Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia [Internet]. National Cancer Institute. [дата обращения: 10.03.2024]. Доступ по ссылке: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>

## REFERENCES

1. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2949–2962. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8289

2. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2938–2948. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636

3. Alexander TB, Wang L, Inaba H, et al. Decreased relapsed rate and treatment-related mortality contribute to improved outcomes for pediatric acute myeloid leukemia in successive clinical trials. *Cancer*. 2017;123(19):3791–3798. doi: 10.1002/cncr.30791

4. Rotz SJ, Wei W, Thomas SM, Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2020;126(24):5319–5327. doi: 10.1002/cncr.33175

5. Brand NR, Qu LG, Chao A, Ilbawi AM. Delays and Barriers to Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Oncologist*. 2019;24(12):e1371–e1380. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0057

6. Dai Q, Liu R, Wang Y, et al. Longer Time Intervals From Symptom Onset to Diagnosis Affect the Overall Survival in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2021;44:285–292. doi: 10.1097/MPH.0000000000002344

7. *Guide to cancer early diagnosis*. Geneva: World Health Organization; 2017.

8. Flytkjær Virgilsen L, Møller H, Vedsted P. Cancer diagnostic delays and travel distance to health services: A nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Epidemiol*. 2019;59:115–122. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.018

9. Lins MM, Amorim M, Vilela P, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):271–276. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea

10. Begum M, Islam MJ, Akhtar MW, Karim S. Evaluation of delays in diagnosis and treatment of childhood malignancies in Bangladesh. *South Asian J Cancer*. 2016;5(4):192–193. doi: 10.4103/2278-330X.195343

11. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(1):25–31. doi: 10.1002/mpo.10100

12. Baker JM, To T, Beyene J, et al. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res*. 2014;38(2):204–209. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.014

13. Hailu A, Mekasha A, Hailu D, et al. Impact of delay prior to treatment in Ethiopian children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Health Med Ther*. 2023;14:147–157. doi: 10.2147/PHMT.S406181

14. Sergentanis T, Dessypris N, Kanavidis P, et al. Socioeconomic status, area remoteness, and survival from childhood leukemia: results from the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies in Greece. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(5):473–479. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835c7f69

15. Gardie Y, Wassie M, Wodajo S, et al. Delay in diagnosis and associated factors among children with cancer admitted at pediatric oncology ward, University of Gondar comprehensive specialized hospital, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2023;23(1):469. doi: 10.1186/s12885-023-10873-8

16. De Angelis C, Pacheco C, Lucchini G, et al. The experience in Nicaragua: childhood leukemia in low income countries—the main cause of late diagnosis may be “medical delay”. *Int J Pediatr*. 2012;2012. doi: 10.1155/2012/129707

17. Tamefusa K, Ochi M, Ishida H, et al. Delayed diagnostic interval and survival outcomes in pediatric leukemia: A single-center, retrospective study. *Eur J Haematol*. 2023. doi: 10.1111/ejh.14162

18. Charalampopoulou A, Petridou E, Spyridopoulos T, et al. An integrated evaluation of socioeconomic and clinical factors in the survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: a study in Greece. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(5):397–401. doi: 10.1097/00008469-200410000-00007

19. Youlden DR, Baade PD, Valery PC, et al. Differentials in survival for childhood cancer in Australia by remoteness of residence and area disadvantage. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2011;20(8):1649–1656. doi: 10.1158/1055-9965.Epi-11-0432

20. Janitz AE, Barber R, Campbell JE, et al. Measuring disparities in event-free survival among children with acute lymphoblastic leukemia in an academic institute in Oklahoma, 2005–2019. *Cancer Epidemiol*. 2022;81:102275. doi: 10.1016/j.canep.2022.102275

21. Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childleuk.html>

## ОБ АВТОРАХ

\* **Рыков Максим Юрьевич**, д-р мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 129226, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1;  
ORCID: 0000-0002-8398-7001;  
eLibrary SPIN: 7652-0122;  
e-mail: wordex2006@rambler.ru

**Долгополов Игорь Станиславович**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-9777-1220;  
eLibrary SPIN: 4312-9786;  
e-mail: irdolg@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Maksim Yu. Rykov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;  
address: 4 build. 1 Wilhelm Peak street, Moscow 129226, Russia;;  
ORCID: 0000-0002-8398-7001;  
eLibrary SPIN: 7652-0122;  
e-mail: wordex2006@rambler.ru

**Igor S. Dolgoplov**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-9777-1220;  
eLibrary SPIN: 4312-9786;  
e-mail: irdolg@rambler.ru