

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-31-39>



Адьювантная химиотерапия при колоректальном раке: роль специализированного отделения

Богданов Д.В.^{1,2}, Чертков Д.А.¹, Березин А.В.^{1,2}, Потехина Е.Ф.¹,
Ворошилов Ю.А.², Мордовский Э.А.², Вальков М.Ю.^{1,2}

¹ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (пр. Обводный, д. 145, корп. 3, г. Архангельск, 163045, Россия)

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пр. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163061, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить частоту и своевременность использования адьювантной химиотерапии (АХТ) у пациентов с раком ободочной кишки (РОК) II-III стадии после радикального хирургического лечения в медицинских организациях (МО) Архангельской области и уровень их выживаемости с учетом этого фактора.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: изучали сплошную когорту больных РОК после радикального хирургического лечения в 2010–2021 гг. на материале Архангельского областного канцер-регистра (АОКР). Оценивали удельный вес (%) получивших АХТ, медианы времени ожидания АХТ и выживаемость в зависимости от факта проведения АХТ в специализированных (СМО), включая Архангельский клинический онкологический диспансер (АКОД) и неспециализированных медицинских организациях (НМО). Опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) рассчитана по Каплану–Мейеру. С помощью регрессии Кокса рассчитывали отношения рисков (HR) смерти пациентов от РОК в зависимости от факта получения пациентами АХТ и времени ее ожидания.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в анализ вошло 1032 наблюдения (538 больных РОК III стадии и 494 больных РОК II стадии, имевших неблагоприятные факторы прогноза). Отличий в частоте применения АХТ для лечения больных РОК II стадии в МО Архангельской области не обнаружено. При III стадии РОК АХТ была проведена 73,5% больных, прооперированных в СМО и 46,3% — в НМО региона, $p < 0,0001$. Медиана времени ожидания АХТ после радикальной хирургической операции в СМО составила 33,5 (17,0; 43,5) дня, и 46,5 (31,0; 64,5) дней в НМО региона, $p < 0,0001$. Пятилетняя ОСВ больных, получивших АХТ, составила 67,2% (95% доверительный интервал (ДИ): 60,8–72,9%), не получивших АХТ — 64,1% (95% ДИ: 58,8–68,1%), $p = 0,013$. Пятилетняя ОСВ после АХТ, начатой в течение 4 недель после радикальной операции, составила 73,2%, 5–8 недель — 70,4%, 9–12 недель — 63,7%, более 12 недель — 35,4%, $p = 0,002$. В скорректированной модели HR смерти от РОК было в 3 раза выше у больных, получавших АХТ через 12 + недель (HR = 2,6 (95% ДИ: 1,31–5,14), $p = 0,006$) по сравнению с промежутком 0–4 недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: результаты исследования выявили более редкую и позднюю реализацию АХТ у пациентов НМО после радикальных операций по поводу РОК, в сравнении с пациентами СМО, что сопровождается снижением ОСВ у пациентов, получивших лечение в НМО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак ободочной кишки, радикальная хирургическая операция, анализ выживаемости, адьювантная химиотерапия, опухолеспецифическая выживаемость

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Богданов Д.В., Чертков Д.А., Березин А.В., Потехина Е.Ф., Ворошилов Ю.А., Мордовский Э.А., Вальков М.Ю. Адьювантная химиотерапия при колоректальном раке: роль специализированного отделения. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 4, с. 31–39. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-31-39>

Adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: role of specialized unit

Dmitry V. Bogdanov^{1,2}, Denis A. Chertkov¹, Andrey V. Berezin^{1,2},
Elena F. Potekhina¹, Yury A. Voroshilov², Edgar A. Mordovsky²,
Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

¹State Budgetary Institution of Healthcare of the Arkhangelsk Region (Obvodnoi Ave., 145, bld. 3, 163045, Arkhangelsk, Russia)

²Northern State Medical University (Troitsky Ave., 51, Arkhangelsk, 163061, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate the rate and timeliness of adjuvant chemotherapy (ACT) in patients with stage II–III colon cancer (CC) after surgery in different medical units of the Arkhangelsk region and to assess its prognostic value.

PATIENTS AND METHODS: all records on patients with CC after radical surgery in 2010–2021 were extracted from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR). Proportions of those who received ACT, the average waiting time for ACT and survival depending on the fact of ACT in specialized oncological unit (SOU), including the Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary (ACOD) and non-specialized medical units (NMU). Cancer-specific survival (CSS) was assessed. The hazard ratio (HR) of death from CC was estimated by Cox regression depending on receiving ACT and the waiting time for it.

RESULTS: the database included 1032 cases (538 patients with stage III and 494 with stage II patients, who had unfavorable prognosis factors). No differences were found in ACT rate among patients with stage II CC. In stage III CC, ACT was performed in 73.5% of patients operated on in the SOU and 46.3% in NMU ($p < 0.0001$). The median waiting time for ACT after radical surgery in the SOU was 33.5 (17.0; 43.5) days, and 46.5 (31.0; 64.5) days in the NMUs, $p < 0.0001$. The five-year CSS of those who received ACT was 67.2% (95% confidence interval (CI): 60.8–72.9%), and 64.1% (95% CI: 58.8–68.1%) for those who did not receive ACT, $p = 0.012$. Five-year CSS after chemotherapy started within 4 weeks after radical surgery was 73.2%, for the gaps 5–8, 9–12 and more than 12 weeks 70.4%, 63.7%, and 35.4%, respectively, $p = 0.002$. In the adjusted model, the HR for death from ROC was 3-fold higher in patients receiving ACT at 12 + weeks (HR = 2.6 (95% CI: 1.31–5.14), $p = 0.006$) compared with the 0–4-week interval.

CONCLUSION: the study revealed lower and later incidence of ACT in NMU affected worse survival.

KEYWORDS: colon cancer; radical surgery; survival analysis; adjuvant chemotherapy, tumor-specific survival

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Bogdanov D.V., Chertkov D.A., Berezin A.V., Potekhina E.F., Voroshilov Yu.A., Mordovsky E.A., Valkov M.Yu. Adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: role of specialized unit. *Koloproktologia*. 2024;23(4):31–39. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-31-39>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Богданов Дмитрий Васильевич, пр. Обводный, д. 145, корп. 3, Архангельск, 163045, Россия; +7 (921) 299-66-14; e-mail: bogdanovdv@onko29.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dmitry V. Bogdanov, State Budgetary Institution of Healthcare of the Arkhangelsk Region, Obvodnoi Ave., 145, bld. 3, 163045, Arkhangelsk, Russia; +7 (921) 299-66-14; e-mail: bogdanovdv@onko29.ru

Дата поступления — 11.07.2024

Received — 11.07.2024

После доработки — 09.09.2024

Revised — 09.09.2024

Принято к публикации — 01.11.2024

Accepted for publication — 01.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

В мире ежегодно регистрируется более 1,1 млн. новых случаев рака ободочной кишки (РОК), что ставит его на четвертое ранговое место в нозологической структуре причин онкологической заболеваемости; около 600 тыс. пациентов умирают от РОК и его осложнений (пятое ранговое место среди причин смерти от рака) [1]. В структуре причин смерти от злокачественных новообразований (ЗНО) в России РОК занимает второе место (более 41 тыс. случаев смерти) [2].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями (КР) плановое радикальное лечение пациентов с РОК на I–III стадиях предполагает хирургическую операцию в медицинских организациях онкологического профиля [3]. Адьювантная химиотерапия (АХТ) проводится при III, по показаниям — при II стадии РОК. Вместе с тем, течение РОК часто осложняется острой кишечной непроходимостью, перифокальным воспалением, перфорацией, кровотечением и другими осложнениями [4–6]. Медицинская помощь таким пациентам может быть оказана в хирургических стационарах общеклинического профиля, где усилия врачей часто могут быть направлены

на достижение краткосрочной цели — лечение осложнения РОК, при этом принципы онкологического радикализма, своевременность направления пациента на АХТ могут быть не соблюдены.

Адьювантная химиотерапия (АХТ) способна существенно увеличить общую выживаемость больных РОК (особенно IIIB и IIIC стадий); она является самостоятельным предиктором сокращения риска рецидива заболевания [8,9,10]. Фактором неблагоприятного прогноза является также отсроченное назначение АХТ [11]. В соответствии с отечественными КР адьювантную химиотерапию при резектабельном локализованном и местно-распространенном раке ободочной кишки II–III стадий (T1–4N1–2M0, T4N0–2M0) рекомендуется проводить при поражении регионарных лимфатических узлов, прорастании опухоли сквозь серозную оболочку (pT4a), врастании в соседние органы (pT4b) и наличии факторов риска (опухоли G3, позитивные края резекции, лимфатическая, сосудистая или периневральная инвазия) [3].

Ранее нами было показано, что выживаемость больных РОК после радикальной операции, выполненной в непрофильных региональных медицинских организациях, существенно ниже, чем пациентов,

получавших лечение в специализированном онкологическом стационаре. При этом риск летального исхода от прогрессирования ЗНО в первой группе пациентов был существенно выше независимо от стадии заболевания и возраста больных [7]. Вместе с тем, регрессионный анализ Кокса не выявил ассоциацию таких факторов как пол пациента, морфология или локализация новообразования со смертью пациентов от РОК. Важнейшим его предиктором был именно организационный фактор — особенности оказания медицинской помощи больным в медицинской организации, где выполнялось радикальное хирургическое вмешательство.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить частоту и своевременность использования адъювантной химиотерапии у пациентов с РОК II-III стадии после радикального хирургического лечения в медицинских организациях Архангельской области и уровень их выживаемости с учетом этого фактора.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное ретроспективное аналитическое регистровое исследование на материале Архангельского областного канцер-регистра (АОКР). Особенности отбора записей и характеристика больных были представлены ранее [7]. Коротко они могут быть представлены следующим образом. Использованы деперсонифицированные записи о всех случаях радикального хирургического лечения РОК (гемиколэктомии, резекции ободочной кишки), выполненных в Архангельской области в 2010–2022 гг. открытым либо лапароскопическим доступом. Из базы данных (БД) исключили случаи, для которых не был указан код хирургического вмешательства, либо кодированные, как паллиативные хирургические вмешательства.

Далее, БД АОКР была совмещена с БД патологоанатомического отделения АКОД, содержащей результаты морфологических исследований операционного материала. В результате сформирована выборочная совокупность из всех пациентов с РОК, которым была показана АХТ (1032 наблюдения), включая 538 больных РОК 3 стадии (52,1%), 469 больных РОК 2 стадии T4 (45,4%), и 25 больных РОК 2 стадии (2,5%), имевших один и более патологических факторов риска прогрессирования заболевания (в т.ч. опухоли G3, пораженные края резекции, признаки лимфатической, сосудистой или перинеуральной инвазии). Итоговая база данных включала набор

количественных (в т.ч. (1) — количество дней ожидания АХТ после радикального оперативного вмешательства, (2) — количество лет, прошедших с даты выполнения хирургической операции до даты смерти или последнего контакта с пациентом), (3) — возраст пациента, лет), порядковых (в т.ч. (4) — возрастная группа, к которой принадлежал пациент, (5) — стадия новообразования) и категориальных переменных (в т.ч. (6) — пол пациента, (7) — временной период; (8) — медицинская организация, где была выполнена хирургическая операция; (9) — группа медицинских организаций). Радикальное хирургическое лечение при РОК пациенты получали в АКОД, а также в трех крупных государственных медицинских организациях 3-го уровня (ГМО 1-3), расположенных в г. Архангельске, и прочих региональных медицинских организациях государственной системы здравоохранения (ГМО АО). Предыдущий анализ показал общность показателей выживаемости больных, прооперированных в специализированных онкологических клиниках (АКОД и ГМО 3) [7]. Клиника ГМО-3 располагает собственной онкологической службой, реализующей хирургическое лечение рака и направление онкологических больных на лучевое и лекарственное лечение в специализированные учреждения Федерального медико-биологического агентства или АКОД. В других многопрофильных неспециализированных клиниках региона онкологическая служба отсутствует. На этом основании все медицинские организации на последующем этапе анализа были распределены в группы специализированных МО (СМО) и неспециализированных МО (НМО). Распределение больных по основным исходным характеристикам представлено в табл. 1.

В сравниваемых популяциях обнаружено неравномерное распределение по возрасту больных и стадии РОК, различий в распределении по полу и месту проживания не выявлено. Во временной период 2017–2022 гг. хирургическое лечение достоверно более часто выполнялось в СМО, по сравнению с предыдущим периодом 2010–2016 гг.

Статистический анализ

Нормальность распределения количественных переменных оценили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку полученные результаты не позволили принять нулевую гипотезу о нормальности распределения количественных переменных, они были представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1 и Q3); сравнения групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные были представлены в виде процентных долей (%). Для сравнения групп или поиска различий между ними использовался

критерий согласия Пирсона (χ^2); критерий применялся при ожидаемых значениях более 10.

С помощью таблиц дожития была дана оценка пятилетней опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение РОК, в т.ч. в зависимости от факта проведения АХТ. Живых пациентов цензурировали по дате последней проверки, выбывших из-под наблюдения — по дате последнего посещения медицинской организации. Методом Каплана-Мейера рассчитана кумулятивная функция выживаемости пациентов от РОК за весь период наблюдения, построены ее графики. Однофакторный регрессионный анализ Кокса был использован для расчета отношения рисков (HR) смерти пациентов от РОК, оперированных в различных медицинских организациях Архангельской области, в зависимости от факта получения пациентами АХТ (переменная «АХТ») и времени ее ожидания (переменная «Время до АХТ»). Введение имеющих клиническое значение неравномерно распределенных переменных в многофакторные модели осуществляли в следующем порядке: Модель 2 (+ переменная «Стадия»), Модель 3 (+ переменные «Стадия», «Возраст пациента, группа»), Модель 4 (+ переменные «Стадия», «Возраст пациента, группа», «тип МО»), Модель 5 (все доступные переменные). Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки 1 типа менее 5% ($p < 0,05$). Обработка статистических данных произведена с помощью пакетов прикладных программ STATA 15.1 (StataCorp LLC, Texas, USA).

Исследование получило одобрение независимого междисциплинарного Комитета по этике Северного государственного медицинского университета (протокол решения №11/12-22 от 23.12.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекомендованная федеральными КР АХТ была выполнена 403 (39,1%) из 1032 пациентов после радикального хирургического лечения РОК. Характеристика групп пациентов, получивших лечение в медицинских организациях Архангельской области по поводу РОК в 2010–2016 гг. и 2017–2022 гг., представлена в таблице 2.

В 2010–2016 гг. АХТ была выполнена 25,4% больных РОК II стадии, получавших лечение в НМО и 16,2% пациентам — в СМО ($p = 0,065$); в 2017–2022 гг. — 31,8% и 42,6%, соответственно ($p = 0,092$). При III стадии РОК в 2010–2016 гг. АХТ была проведена 12,5% пациентов НМО и 48,8% пациентов СМО ($p < 0,001$); в 2017–2022 гг. — 46,3% и 73,5%, соответственно ($p < 0,001$). Медиана времени ожидания АХТ после

Таблица 1. Распределение радикально прооперированных больных РОК в специализированных и неспециализированных медицинских организациях по исходным характеристикам. Данные АОРК, 2010–2022 гг.

Table 1. Distribution of radically operated CC patients in specialized and non-specialized medical organizations by initial characteristics. ARCR data, 2010–2022

Переменные	НМО, N = 492	СМО, N = 540	p
Возраст, лет			
медиана (Q1–Q3)	68 (59–77)	67 (60–67)	< 0,0001
до 40	14 (2,9)	13 (2,4)	< 0,0001
40–59	125 (25,4)	123 (22,8)	
60–79	272 (55,3)	363 (67,2)	
80 и старше	81 (16,5)	41 (7,6)	
Пол			
мужчины	192 (39,0)	196 (36,3)	0,366
женщины	300 (61,0)	344 (63,7)	
Место проживания			
город	374 (76,0)	425 (78,7)	0,302
село	118 (24,0)	115 (21,3)	
Стадия			
2	256 (52,0)	238 (44,1)	0,011
3	236 (48,0)	302 (55,9)	
Период			
2010–2016	254 (51,6)	224 (41,5)	0,001
2017–2022	238 (48,4)	316 (58,5)	

Примечание: НМО = неспециализированные медицинские организации, СМО = специализированные медицинские организации, РОК = рак ободочной кишки

радикальной хирургической операции у больных РОК II и III стадий в СМО составило 33,5 (17,0; 43,5) дня, в НМО — 46,5 (31,0; 64,5) дня, $p < 0,0001$.

Пятилетняя ОСВ когорты больных РОК, получивших АХТ, составила 67,2% (95% ДИ: 60,9–72,9%), не получивших АХТ — 64,1% (95% ДИ: 59,8–68,1%), log rank $p = 0,013$ (Рис. 1).

Сравнение уровней выживаемости больных РОК, получавших и не получавших АХТ по временным периодам, представлено на рис. 2.

В 2010–2016 гг. значимых различий в уровне ОСВ больных, получавших и не получавших АХТ, не было установлено. В 2017–2022 гг. преимущество в уровне ОСВ пациентов после АХТ было заметным, пятилетняя ОСВ составила 68,7% (95% ДИ: 59,2–76,4%) сравнительно с 63,5 (95% ДИ: 56,0–70,1%), $p = 0,0133$.

Уровень пятилетней ОСВ в группе больных РОК, ожидавших АХТ в течение 4 недель после радикального хирургического лечения, составил 73,2% (95% ДИ: 62,2–81,5%), 5–8 недель — 70,4% (95% ДИ: 60,2–78,4%), 9–12 недель — 63,7% (95% ДИ: 46,0–77,0%), более 12 недель — 35,4% (95% ДИ: 15,3–56,2%) ($p = 0,002$) (Рис. 3).

В серии процедур однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса были рассчитаны отношения рисков (HR) смерти пациентов от РОК

Таблица 2. Практика применения АХТ у пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение РОК в медицинских организациях Архангельской области, абс. (%)

Table 2. Practice of using ACT in patients who received radical surgical treatment of ROC in medical organizations of the Arkhangelsk region, abs. (%)

АХТ	НМО	СМО	p-value
РОК II стадии (Т4 и/или факторы риска)			
период 2010–2016			
не выполнена, n (%)	94 (74,6)	114 (83,8)	0,065
выполнена, n (%)	32 (25,4)	22 (16,2)	
период 2017–2022			
не выполнена, n (%)	88 (68,2)	58 (57,4)	0,092
выполнена, n (%)	41 (31,8)	43 (42,6)	
РОК III стадии			
период 2010–2016			
не выполнена, n (%)	112 (87,5)	43 (51,2)	< 0,001
выполнена, n (%)	16 (12,5)	41 (48,8)	
период 2017–2022			
не выполнена, n (%)	58 (57,0)	57 (26,5)	< 0,001
выполнена, n (%)	50 (46,3)	158 (73,5)	

Примечание: АХТ — адъювантная химиотерапия, НМО — неспециализированные медицинские организации, СМО — специализированные медицинские организации, РОК — рак ободочной кишки

после радикального хирургического вмешательства, в т.ч. с поправкой на факт выполнения АХТ и значения ряда других переменных (Табл. 3). Результаты однофакторного регрессионного анализа (Модель 1) свидетельствуют о том, что невыполнение АХТ, длительный (более 12 недель) период ее ожидания после радикального хирургического вмешательства являются самостоятельными предикторами более высокого риска летального исхода больных при РОК II и III стадий (в 1,37 раза и 2,94 раза, соответственно). Добавление в Модель 2 многофакторного регрессионного анализа переменной «стадия новообразования» увеличивало HR исхода при отсутствии АХТ до 1,58. Введение в Модели 3–5 других переменных не привело к статистически значимому увеличению HR смерти больных от ЗНО при отсутствии АХТ. При этом поправка на тип МО привела к уменьшению HR с 1,37 (95% ДИ: 1,00–1,72) в Модели 3 до 1,05 (95% ДИ: 0,80–1,38). Вместе с тем, увеличение периода ее ожидания (более 12 недель) пациентом было связано с повышением HR исхода почти в 3 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выживаемость, качество жизни больных ЗНО ободочной кишки зависит от многих факторов, которые можно условно разделить на три группы в зависимости от способности системы здравоохранения (и государственных социальных институтов

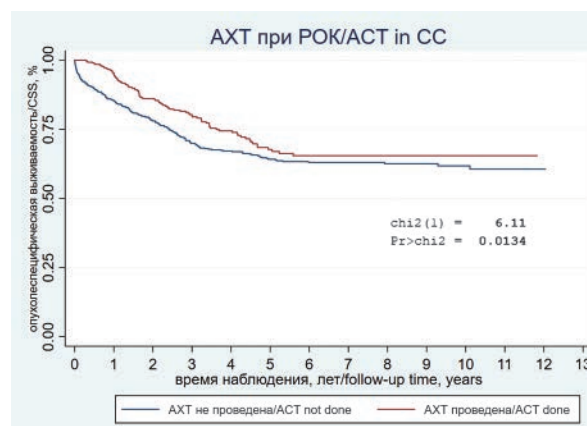


Рисунок 1. Кривые кумулятивной функции ОСВ больных РОК, получивших радикальное хирургическое лечение, в зависимости от факта проведения АХТ, АОРР, 2010–2022 гг.
Figure 1. Cumulative function curves of cancer-specific survival (CSS) for CC patients who received radical surgical treatment by receiving adjuvant chemotherapy (ACT), ARCR, 2010–2022.

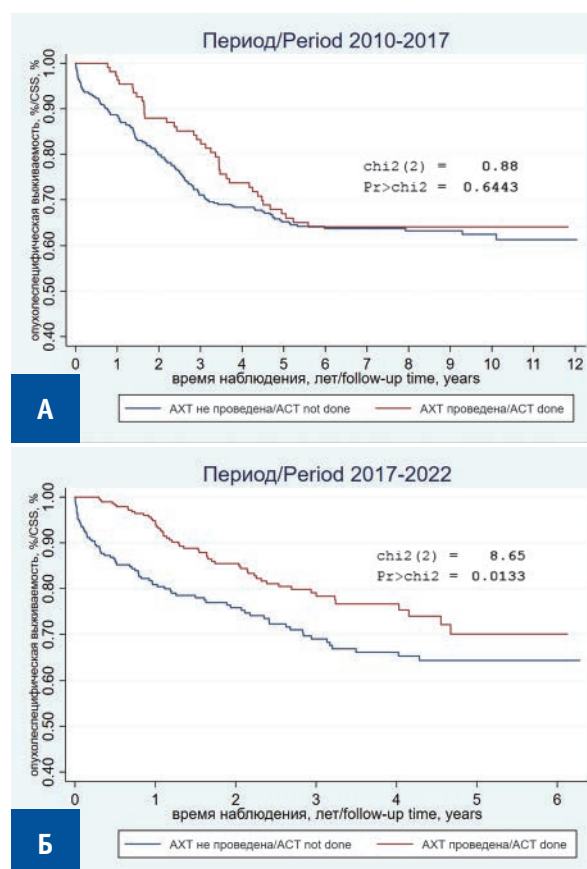


Рисунок 2. Кривые кумулятивной функции ОСВ больных РОК, получивших радикальное хирургическое лечение, в зависимости от факта проведения АХТ, в (А) 2010–2016 гг. и (Б) 2017–2022 гг.

Figure 2. Cumulative function curves of cancer-specific survival (CSS) for CC patients who received radical surgical treatment by receiving adjuvant chemotherapy (ACT), in (A) 2010–2016 and (B) 2017–2022.

Таблица 3. Результаты серии процедур однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса HR смерти пациентов от РОК после радикального хирургического лечения в медицинских организациях Архангельской области в 2010–2022 гг.

Table 3. A univariate and multivariate Cox regression analysis of the cancer-specific survival among colon cancer patients after radical surgical treatment in medical organizations of the Arkhangelsk region in 2010–2022.

Факторы	Модель 1 однофакторного анализа*			Модели многофакторного анализа **											
				Модель 2			Модель 3			Модель 4			Модель 5		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
АХТ															
выполнена (реф.)	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–
не выполнена	1,37	1,07–1,76	0,012	1,58	1,23–2,03	< 0,001	1,31	1,00–1,72	0,051	1,05	0,80–1,38	0,728	1,02	0,77–1,37	0,849
Время ожидания АХТ, недель															
0–4 (реф.)	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–	1,00	–	–
5–8	1,05	0,63–1,76	0,846	1,09	0,65–1,83	0,743	1,08	0,64–1,81	0,773	1,03	0,61–1,73	0,924	1,04	0,62–1,76	0,782
9–12	1,40	0,75–2,64	0,293	1,58	0,83–3,02	0,162	1,57	0,83–3,00	0,167	1,35	0,70–2,61	0,375	1,37	0,71–2,66	0,172
более 12	2,94	1,54–5,60	< 0,001	2,98	1,56–5,69	< 0,001	3,00	1,56–5,76	0,001	2,52	1,28–4,94	0,007	2,6	1,31–5,14	0,006

Примечание: * в серии процедур однофакторного анализа (Модель 1) был включен весь пул переменных. Представлены значения HR для переменных, представляющих цель анализа; ** в сериях процедур многофакторного анализа переменные включены методом прямого пошагового ввода (представлены результаты последнего шага моделирования); в Модель 2, помимо указанной, включена переменная «Стадия»; в Модель 3, помимо указанной, включены переменные «Стадия» и «Возраст пациента, группа»; в Модель 4, помимо указанных выше, включена переменная «Тип МО», Модель 5 включала все доступные для анализа в регистре рака переменные, дополнительно переменные «Пол», «Место жительства» и «Временной период».

в целом) модифицировать их влияние. В перечне немодифицируемых факторов — наследственная предрасположенность (к формированию и развитию опухолевого процесса), морфологический тип ЗНО и его локализация. К условно-модифицируемым факторам можно отнести стадию заболевания и возраст пациента на момент постановки диагноза (реализация популяционных скрининговых программ позволяет обнаружить ЗНО на стадиях, когда результативность существующих методов лечения еще достаточно высока). Наконец, модифицируемые факторы определены особенностями организации

оказания медицинской помощи пациентам (в т.ч.ее доступностью для граждан независимо от их социального положения и уровня доходов, корректностью выбранных медицинскими работниками методов лечения и проч.). Таким образом, если считать повышение выживаемости больных ЗНО основной задачей работы онкологической службы, то о результативности ее решения можно судить по способности этого элемента государственной системы здравоохранения элиминировать негативное влияние модифицируемых факторов, усиливать положительно и ослаблять негативное влияние условно-модифицируемых факторов. Инструментами решения указанной задачи следует считать строгое соблюдение медицинскими работниками предельных сроков ожидания медицинской помощи в соответствии с действующей Программой государственных гарантий, требований федеральных КР, а также своевременную маршрутизацию пациентов для комплексного лечения в медицинских организациях, имеющих для этого достаточные технические и ресурсные возможности.

Результаты настоящего исследования убедительно показывают влияние организационных факторов (т.е. модифицируемых системой здравоохранения) на выживаемость больных РОК II–III стадии. Важнейшими следует считать доступность АХТ для пациентов и сроки ее назначения после выполнения радикальной хирургической операции.

Наш анализ показывает, что практика применения АХТ при РОК в Архангельской области постепенно расширяется. Если в 2010–2016 гг. ее получил лишь

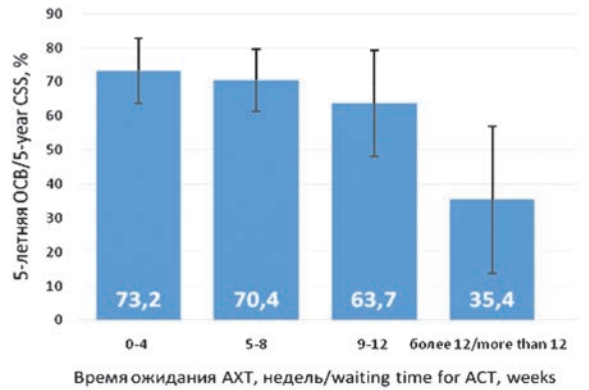


Рисунок 3. Уровни пятилетней ОСВ больных РОК, получивших радикальное хирургическое лечение, в зависимости от сроков ожидания АХТ в 2010–2022 гг., %

Figure 3. Five-year cancer-specific survival (CSS) of CC patients who received radical surgical treatment, depending on the waiting time for chemotherapy in 2010–2022, %

каждый седьмой (14,2%) больной РОК II стадии и каждый четвертый (26,9%) больной РОК III стадии, то в 2017–2022 гг. — уже каждый третий (36,5%) и две трети (64,4%) пациентов, соответственно (Табл. 2). Расширение практики применения АХТ не было равномерным; в группе больных, получивших хирургическое лечение в региональных медицинских организациях (в т.ч. третьего уровня) неонкологического профиля, она все еще недостаточная. Отметим, что целесообразность назначения АХТ больным РОК II остается дискуссионным вопросом; при принятии клинического решения необходимо учесть ряд факторов [9,12,13,14]. В отечественных КР указан слабый (С) уровень убедительности доказательств целесообразности назначения АХТ при РОК [3]. Вместе с тем, необходимость АХТ больным РОК III стадии, в целом, не вызывает сомнений [8,15].

Во-вторых, средние сроки ожидания пациентами АХТ в Архангельской области, хотя и имели тенденцию к сокращению (с 50,3 дней в 2010–2016 гг. до 38,8 дней в 2017–2022 гг.), все еще значительные, если пациент был прооперирован в непрофильных медицинских организациях. Отечественные КР определяют оптимальный срок начала АХТ в течение 4 недель после радикального хирургического лечения в случае отсутствия операционных осложнений [3]. Только в АКОД указанное требование в целом соблюдалось (Рис. 1). Пациентам, получавшим лечение в прочих ГМО АО, инициировали АХТ, в среднем, спустя 2 месяца после оперативного вмешательства, когда ее эффективность снижается [3].

Наконец, практика применения АХТ, период ее ожидания после радикального хирургического лечения оказывали влияние на уровень выживаемости больных РОК II–III стадий в Архангельской области. Нами установлено, что пятилетняя ОСВ больных РОК, получивших АХТ, составила за весь период наблюдения 67,3%, не получивших АХТ — 64,1% ($p = 0,012$); при этом преимущество в уровне ОСВ для получивших АХТ пациентов заметно выросло в 2017–2022 гг. (Рис. 1). Своевременное (до 4 недель после хирургического лечения) назначение АХТ было ассоциировано с высоким (73,2%) уровнем пятилетней ОСВ; значение показателя статистически значимо снижалось, если АХТ инициировали на более поздних сроках (Рис. 2). Указанная закономерность ранее обнаружена в аналогичных исследованиях. Так, Turner M.C. et al. (2018) установили, что АХТ дает максимальный положительный эффект, если выполнена в течение первых 6–8 недель после резекции [16]. К аналогичному выводу пришли и другие исследователи [17,18].

Действующими отраслевыми нормативными правовыми документами регламентирована возможность выполнения оперативного вмешательства по экстренным показаниям пациентам в любой организации, которая участвует в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и имеет для этого необходимые условия. Вместе с тем, результаты настоящего и ранее выполненного нами исследования [7] показывают, что ОСВ пациентов зависит от сочетания таких факторов как своевременное выполнение радикального хирургического лечения и назначение АХТ в возможно более ранние сроки после него.

В том случае, если больной РОК получает хирургическое лечение по экстренным показаниям в неспециализированных ГМО, высок риск того, что объем операции окажется неоптимальным и не позволит при морфологической диагностике правильно определить стадию ЗНО, а организация адекватного специализированного лечения (в т.ч. назначение АХТ) станет невозможной. С другой стороны, лечащие врачи хирургических отделений медицинских организаций неонкологического профиля зачастую акцентируют свое внимание на лечении именно осложнений основного заболевания. Это может приводить к задержке маршрутизации пациента в специализированное учреждение для проведения АХТ, — случай лечения выходит за пределы «терапевтического окна», когда такая терапия еще дает положительный эффект (при этом часть пациентов может вовсе не явиться для проведения АХТ). В нашем исследовании поправка на тип медицинской организации привела к снижению значения HR с 1,37 (95% ДИ: 1,00–1,72) в предыдущей модели до статистически незначимого уровня 1,05 (95% ДИ: 0,80–1,38), что в существенной мере объясняет различия в выживаемости среди больных, не получивших АХТ. Важно подчеркнуть, что негативное влияние факторов, относимых именно к организации оказания медицинской помощи, на ОСВ больных РОК является общемировой проблемой [19].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты доказывают целесообразность проведения комплексного радикального хирургического лечения и последующей АХТ на базе одной региональной медицинской организации онкологического профиля как условия повышения ОСВ больных РОК II–III стадий.

Вместе с тем, особенности Архангельской области исключают практическую возможность оказания всей экстренной медицинской помощи пациентам с осложненным РОК исключительно в специализированной медицинской организации. Это требует приложения

организационных усилий, направленных на повышение качества оказания экстренной медицинской помощи в медицинских организациях общеклинического профиля, что требует отдельного анализа.

Ограничения исследования могут быть обусловлены свойствами базы данных (отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях); выбранного метода математического моделирования (в модели многофакторного регрессионного анализа Кокса переменная «стадия новообразования» была включена как независимая от времени).

ВЫВОДЫ

1. Если в 2010–2016 гг. АХТ получил лишь каждый седьмой (14,2%) больной РОК II стадии и каждый четвертый (26,9%) больной РОК III стадии, то в 2017–2022 гг. — уже каждый третий (36,5%) и две трети (64,4%) пациентов, соответственно. Расширение практики применения АХТ при РОК в Архангельской области обеспечено, преимущественно, ведущей региональной медицинской организацией онкологического профиля (АКОД).
2. Медиана времени ожидания АХТ после радикальной хирургической операции у больных РОК II и III стадий в медицинских организациях с наличием онкологической службы составила 33,5 (17,0; 43,5) дня, в МО, где хирургическое лечение осуществлялось хирургами общей практики, она была 46,5 (31,0; 64,5) дня, $p < 0.0001$.
3. Уровень пятилетней ОСВ в группе больных РОК, ожидавших АХТ в течение 4 недель после радикального хирургического лечения, составил 73,2% (95% ДИ: 62,2–81,5%), 5–8 недель — 70,4% (95% ДИ: 60,2–78,4%), 9–12 недель — 63,7% (95% ДИ: 46,0–77,0%), более 12 недель — 35,4% (95% ДИ: 15,3–56,2%). Невыполнение АХТ, длительный (более 12 недель) период ее ожидания после радикального хирургического вмешательства повышали вероятность смерти больных при РОК в 1,37 и 2,94 раза, соответственно; с учетом стадии новообразования — в 1,58 и 2,98 раз, соответственно.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Богданов Д.В., Березин А.В., Вальков М.Ю.*

Сбор и обработка материалов: *Богданов Д.В., Березин А.В., Чертков Д.А., Потехина Е.Ф., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю.*

Статистическая обработка: *Богданов Д.В., Вальков М.Ю.*

Написание текста: *Богданов Д.В., Мордовский Э.А., Вальков М.Ю.*

Редактирование: *Богданов Д.В., Мордовский Э.А., Вальков М.Ю.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Dmitry V. Bogdanov, Andrey V. Berezin, Mikhail Yu. Valkov*

Collection and processing of material: *Dmitry V. Bogdanov, Andrey V. Berezin, Denis A. Chertkov, Elena F. Potekhina, Yury A. Voroshilov, Mikhail Yu. Valkov*

Statistical processing: *Dmitry V. Bogdanov, Mikhail Yu. Valkov*

Text writing: *Dmitry V. Bogdanov, Edgar A. Mordovsky, Mikhail Yu. Valkov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Богданов Дмитрий Васильевич — главный врач, ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-4105-326X

Чертков Денис Алексеевич — врач-радиотерапевт дневного стационара радиотерапевтического ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»; ORCID 0009-0001-4514-0096

Березин Андрей Владимирович — к.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»; ORCID 0009-0005-9580-2309

Потехина Елена Федоровна — заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический журнал»; ORCID 0000-0001-5416-4244

Ворошилов Юрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

Мордовский Эдгар Артурович — д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID 0000-0002-2346-9763

Вальков Михаил Юрьевич — д.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-радиотерапевт дневного стационара радиотерапевтического ГБУЗ Архангельской области «Архангельский

клинический онкологический диспансер»; ORCID 0000-0003-3230-9638

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Dmitry V. Bogdanov — 0000-0002-4105-326X

Denis A. Chertkov — 0009-0001-4514-0096

Andrey V. Berezin — 0009-0005-9580-2309

Elena F. Potekhina — 0000-0001-5416-4244

Yury A. Voroshilov

Edgar A. Mordovsky — 0000-0002-2346-9763.

Mikhail Yu. Valkov — 0000-0003-3230-9638

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cancer today. Global cancer observatory. Интернет-ресурс. Доступно по: <https://gco.iarc.who.int/today/en>. Дата доступа 09.12.2024 Cancer today. Global cancer observatory. Internet-resource. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today/en>. Accessed 09.12.2024
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023; илл., 275 с. ISBN 978-5-85502-290-2 / Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shahzadova A.O., et al. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2023; ill., 275 s. ISBN 978-5-85502-290-29 (in Russ.).
3. Клинические рекомендации МЗ РФ. Злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022-2024 (12.12.2022) / Clinical recommendations. Malignant neoplasm of the colon. 2022-2024 (2024 Mar 26). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/396_3/. (in Russ.).
4. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Степанова Т.А. Непосредственные результаты лапароскопически ассистированных операций на ободочной кишке у больных пожилого и старческого возраста. *Эндоскопическая хирургия*. 2007; 13(4): 3-8. / Vorob'ev G.I., Achkasov S.I., Stepanova T.A. Neposredstvennye rezultaty laparoskopicheski assistirovannykh operacij na obodochnoj kishke u bol'nykh pozhilogo i starchyego vozrasta. *Endoskopicheskaya hirurgiya*. 2007;13(4):3-8. (in Russ.).
5. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин Г.И. Клиническая оперативная колопроктология: руководство для врачей М.: ГНЦ проктологии, 1994; 432 с. / Fedorov V.D., Vorob'ev G.I., Rivkin G.I. Klinicheskaya operativnaya koloproktologiya: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GNC proktologii. 1994; 432. (in Russ.).
6. Шаева С.Н., Эфрон А.Г., Магидов Л.А., и соавт. Оценка общей выживаемости у больных пожилого и старческого возраста с urgentными осложнениями колоректального рака. *Колопроктология*. 2021;20(3/77):62-70. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70) / Shchaeva S.N., Efron A.G., Magidov L.A., et al. Overall survival in elderly patients with acute complications of colorectal cancer. *Koloproktologiya*. 2021;20(3/77):62-70. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-62-70)
7. Богданов Д.В., Березин А.В., Потехина Е.Ф., и соавт. Выживаемость больных раком ободочной кишки после радикальных операций, выполненных в медицинских организациях Архангельской области: популяционный анализ по данным регистра рака. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):28-37. doi: [10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37) / Bogdanov D.V., Berezin A.V., Potekhina E.F., et al. Colon cancer survival after radical surgery performed in hospitals of the Arkhangelsk region: a population-based analysis. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):28-37. (In Russ.). doi: [10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-28-37)
8. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. doi: [10.1200/JCO.2008.20.6771](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771) Epub 2009 May 18. PMID: 19451431.
9. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40:892-910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34936379>.
10. Tashiro J, Yamaguchi S, Ishii T, et al. Inferior oncological prognosis of surgery without oral chemotherapy for stage III colon cancer in clinical settings. *World J Surg Onc*. 2014;12:145. doi: [10.1186/1477-7819-12-145](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-145)
11. Ahmed FA, Wu VS, Kakish H, et al. Adjuvant Chemotherapy Is Associated with Improved Survival for Stage III Colon Cancer When Initiated Beyond 8 Weeks. *J Gastrointest Surg*. 2023 Sep;27(9):1913-1924. doi: [10.1007/s11605-023-05748-z](https://doi.org/10.1007/s11605-023-05748-z) Epub 2023 Jun 20.
12. Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC, et al. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *J Oncol Pract*. 2017 Apr;13(4):233-241. doi: [10.1200/JOP.2016.017210](https://doi.org/10.1200/JOP.2016.017210) PMID: 28399381.
13. Lee KY, Park JW, Lee KY, et al. Adjuvant chemotherapy does not provide survival benefits to elderly patients with stage II colon cancer. *Sci Rep*. 2019 Aug 14;9(1):11846. doi: [10.1038/s41598-019-48197-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48197-y)
14. Achilli P, Crippa J, Grass F, et al. Survival impact of adjuvant chemotherapy in patients with stage IIA colon cancer: Analysis of the National Cancer Database. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):161-169. doi: [10.1002/ijc.33203](https://doi.org/10.1002/ijc.33203) Epub 2020 Aug 8.
15. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):102-9. doi: [10.1200/JCO.2006.08.1075](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1075) PMID: 17194911.
16. Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, et al. Delay in Adjuvant Chemotherapy and Survival Advantage in Stage III Colon Cancer. *J Am Coll Surg*. 2018 Apr;226(4):670-678. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.048](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.048) Epub 2018 Jan 31.
17. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2553-61. doi: [10.1016/j.ejca.2015.08.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.016) Epub 2015 Sep 7.
18. Gao P, Huang XZ, Song YX, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018 Mar 1;18(1):234. doi: [10.1186/s12885-018-4138-7](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4138-7)
19. Becerra AZ, Aquina CT, Mohile SG, et al. Variation in Delayed Time to Adjuvant Chemotherapy and Disease-Specific Survival in Stage III Colon Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1610-1617. doi: [10.1245/s10434-016-5622-4](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5622-4) Epub 2016 Oct 13.