

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-384-389>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-4-384-389>

Влияние маршрутизации на сроки постановки диагноза острого лейкоза у детей: результаты регионального исследования

The Impact of Routing on a Speedy Diagnosis of Acute Leukemia in Children: Results of a Regional Study

И.С. Долгополов^{1,2}, М.Ю. Рыков³

I.S. Dolgoplov^{1,2}, M.Yu. Rykov³

¹ ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница», наб. Степана Разина, д. 23, Тверь, Российская Федерация, 170100

¹ Pediatric Regional Clinical Hospital, 23 Stepana Razina nab., Tver, Russian Federation, 170100

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, Российская Федерация, 170100

² Tver State Medical University, 4 Sovetskaya ul., Tver, Russian Federation, 170100

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 129226

³ Russian State Social University, 4 korp. 1, Vilgelma Pika ul., Moscow, Russian Federation, 129226

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

АКТУАЛЬНОСТЬ. Острый лейкоз (ОЛ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у детей, встречается с частотой 55–62 случая на 1 млн населения до 18 лет. Ранняя диагностика из-за неспецифичности первичных симптомов затруднена, особенно в регионах с населением до 100 000 человек, где ОЛ у детей диагностируется 1 раз в 2–5 лет. Кроме того, у врачей поликлинического звена нередко отсутствует онкологическая настороженность.

BACKGROUND. Acute leukemia (AL) is the most common pediatric malignancy with an incidence of 55–62 cases per million population under 18 years. The nonspecificity of primary symptoms creates a challenge for early diagnosis, especially in the regions with a population of up to 100,000, where pediatric AL is diagnosed once every 2–5 years. Furthermore, the outpatient physicians are seldom alert to cancer symptoms.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние маршрутизации на сроки постановки диагноза ОЛ у детей на примере Тверской области.

AIM. To assess the impact of routing on a speedy AL diagnosis in children as shown in the Tver Region.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включено 35 пациентов с различными вариантами ОЛ, госпитализированных в отделение гематологии Детской областной клинической больницы (ДОКБ) за период с 2018 по 2023 г. Детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) было 30 (86 %), с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) — 3 (9 %), с острым лейкозом неуточненного клеточного типа (ОЛНКТ) — 2 (5 %). Дети были в возрасте 1,1–17 лет, средний возраст 5,1 года. Девочек было 18, мальчиков — 17. Тромбоцитопения и анемия ко времени первичной диагностики обнаруживались у 76 и 78 % больных соответственно. Лейкоцитоз ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) отмечался у 58 % пациентов, а лейкопения ($< 3,5 \times 10^9/\text{л}$) — у 15 %.

MATERIALS & METHODS. The trial enrolled 35 patients with diverse AL variants hospitalized in the hematology department of the Pediatric Regional Clinical Hospital (PRCH) during 2018 to 2023. There were 30 (86 %) children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 3 (9 %) children with acute myeloid leukemia (AML), and 2 (5 %) children with acute leukemia of unspecified cell type (ALUCT). The age of children was 1.1–17 years, the mean age was 5.1 years. There were 18 girls and 17 boys. By the time of initial diagnosis, thrombocytopenia and anemia were identified in 76 % and 78 % patients, respectively. Leukocytosis $> 20 \times 10^9/\text{L}$ was detected in 58 % patients, and leukopenia $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$ was observed in 15 %. Blast cells 2–95 % were found in the peripheral blood in 97 % of cases. On the whole, 16 (46 %) and 19 (54 %) AL patients

В 97 % наблюдений в периферической крови определялись бластные клетки (2–95 %). В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных ОЛ соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован у 14 (88 %) и 16 (84 %) детей соответственно, ОМЛ — у 1 (6 %) и 2 (11 %), ОЛНКТ — у 1 (6 %) и 1 (5 %). Отсрочка диагноза в целом ($n = 35$) составила < 2 нед. у 21 (60 %) ребенка, 2–4 нед. — у 7 (20 %), > 4, но ≤ 8 нед. — у 4 (11 %) и > 8 нед. — у 3 (9 %). Отсрочка диагноза у пациентов, проживающих в г. Твери и Тверской области, составила < 2 нед. у 7 (44 %) vs 13 (68 %) больных, 2–4 нед. — у 6 (38 %) vs 3 (17 %), > 4–≤ 8 нед. — у 1 (6 %) vs 1 (5 %) и > 8 нед. — у 2 (12 %) vs 2 (10 %) соответственно. Достоверного влияния удаленности места проживания больного от детского учреждения 3-го уровня*, оказывающего специализированную медицинскую помощь (ДОКБ), на сроки постановки диагноза не выявлено. При расстоянии менее 50 км отсрочка диагноза на срок < 2, 2–4, > 4–≤ 8, > 8 нед. отмечалась у 36, 36, 21 и 7 % больных соответственно. Отсроченная диагностика при проживании пациентов на удалении более 100 км от клиники на те же сроки имела место у 30, 30, 20 и 20 % детей соответственно. При удалении 50–100 км диагноз ОЛ был поставлен за 2–4 нед. у всех 35 детей, включенных в настоящее исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Удаленность территории проживания от ДОКБ г. Твери не оказывала влияния на срок постановки диагноза ОЛ у детей. Такой результат достигается проведением ежедневных конференций с лечебными учреждениями Тверской области и скорой госпитализацией детей с подозрением на гематологическую злокачественную опухоль в профильное отделение ДОКБ г. Твери.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые лейкозы, дети, задержка в постановке диагноза, расстояние, медицинское учреждение 3-го уровня.

Получено: 29 марта 2024 г.

Принято в печать: 20 августа 2024 г.

Для переписки: Максим Юрьевич Рыков, д-р мед. наук, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 129226; e-mail: wordex2006@rambler.ru

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Влияние маршрутизации на сроки постановки диагноза острого лейкоза у детей: результаты регионального исследования. Клиническая онкогематология. 2024;17(4):384–9. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-384-389.

were identified in the city of Tver (group 1) and in the Tver Region (group 2), respectively.

RESULTS. In groups 1 and 2, ALL was diagnosed in 14 (88 %) and 16 (84 %) children, AML was diagnosed in 1 (6 %) and 2 (11 %), and ALUCT in 1 (6 %) and 1 (5 %) children, respectively. The overall diagnosis delay ($n = 35$) was < 2 weeks in 21 (60 %) children, 2–4 weeks in 7 (20 %), > 4–≤ 8 weeks in 4 (11 %), and > 8 weeks in 3 (9 %) children. In the city of Tver and in the Tver Region, the diagnosis delay was < 2 weeks in 7 (44 %) vs. 13 (68 %) patients, 2–4 weeks in 6 (38 %) vs. 3 (17 %), > 4–≤ 8 weeks in 1 (6 %) vs. 1 (5 %), and > 8 weeks in 2 (12 %) vs. 2 (10 %) patients, respectively. The time of diagnosis could not be reliably associated with the distance from patient's residence to a third-level* pediatric specialized medical care institution (PRCH). With the distance of < 50 km, the diagnosis was delayed < 2, 2–4, > 4–≤ 8, and > 8 weeks in 36 %, 36 %, 21 %, and 7 % of patients, respectively. The same delayed diagnosis in patients with > 100 km residential distance to hospital was observed in 30 %, 30 %, 20 %, and 20 % children, respectively. With the distance of 50–100 km, AL was diagnosed within 2–4 weeks in all 35 children enrolled in this trial.

CONCLUSION. The residential distance to the PRCH of Tver had no effect on the time of AL diagnosis in children. For a speedier diagnosis, daily conferences at the medical institutions of the Tver Region as well as timely hospitalization of children with suspected hematologic malignancies at the appropriate department of the PRCH of Tver appeared to be indispensable.

KEYWORDS: acute leukemias, children, delayed diagnosis, distance, third-level medical institution.

Received: March 29, 2024

Accepted: August 20, 2024

For correspondence: Maksim Yurevich Rykov, MD, PhD, 4 korp. 1, Vilgelma Pika ul., Moscow, Russian Federation, 129226; e-mail: wordex2006@rambler.ru

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. The Impact of Routing on a Speedy Diagnosis of Acute Leukemia in Children: Results of a Regional Study. Clinical oncohematology. 2024;17(4):384–9. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-384-389. (In Russ).

* Медицинские учреждения распределены по уровню оказания помощи (этапности) согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 358 от 8.06.2016 г. «Об утверждении методических рекомендаций по развитию сети медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения» на основании Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 (редакция от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 37, п. 5.1.

* Medical institutions are stratified by level of care (staging) in accordance with the Decree No. 358 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 8, 2016, On the approval of methodological guidelines for the development of the state and municipal healthcare network based on the Federal Act No. 323-ФЗ dated November 21, 2011 (revised 25.12.2023), On fundamental healthcare principles in the Russian Federation, Article 37, Cl. 5.1.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты лечения детей с острыми лейкозами (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 летальность, связанную с лечением [3]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении детей, подростков и молодых взрослых с ОЛ, определенные социально-экономические вопросы, а также проблемы, связанные с организацией медицинской помощи, типом лечебного учреждения, в котором эта помощь оказывается, могут повлиять на результаты терапии [4–6].

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала руководство по ранней диагностике рака в рамках поддержки укрепления программ ранней диагностики во всем мире [7]. В этом документе понятие «задержка» в широком смысле подразделяется на задержку со стороны пациента (от появления симптомов до первого посещения врача — интервал обращения) и задержку, связанную с организацией системы здравоохранения. Она, в свою очередь, подразделяется на отсроченную постановку диагноза (от первоначального посещения врача до подтвержденного диагноза — диагностический интервал) и задержку лечения (от подтвержденного диагноза до начала лечения — терапевтический интервал) [7]. Длительность каждого из трех этапов первичной диагностики должна в идеале составлять не более 30 дней для всех типов злокачественных новообразований у детей и взрослых. Что же касается детей с ОЛ, то в большинстве опубликованных работ интервал от появления первых симптомов до начала противоопухолевой терапии составляет менее 60 дней [8–13]. При этом с сокращением общего времени ранней диагностики ОЛ до 30 дней и менее достоверно улучшаются показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов [5, 13].

Одним из факторов, определяющих задержку диагностики на втором этапе, является расстояние от места проживания пациента до учреждения здравоохранения, имеющего в штате детских онкологов и гематологов, способных оказывать специализированную медицинскую помощь [4, 13, 14].

Цель настоящей работы — выявление корреляции между расстоянием от места проживания детей с ОЛ до Детской областной клинической больницы (ДОКБ) г. Твери (учреждения 3-го уровня) и отсрочкой в постановке диагноза.

Полагаем, что данное исследование будет основой программ по борьбе с раком, позволяющих систематически устранять барьеры, которые могут препятствовать своевременному оказанию педиатрической онкологической помощи на каждом этапе маршрутизации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 35 пациентов в возрасте до 18 лет, госпитализированных в отделение

гематологии ДОКБ Тверской области за период с 2018 по 2023 г. с подтвержденным диагнозом ОЛ. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) диагностирован у 30 (86 %) пациентов, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — у 3 (9 %), острый лейкоз неуточненного клеточного типа (ОЛНКТ) — у 2 (5 %). Больные были в возрасте 1,1–17 лет, средний возраст составил 5,1 года. Мальчиков было 17 (46 %), девочек — 18 (54 %). В г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2) выявлено 16 (46 %) и 19 (54 %) больных ОЛ соответственно. Средний возраст пациентов в группе 1 составил 28,6 мес., в группе 2 — 72,3 мес. ($p = 0,1$). В анализе крови тромбоцитопения и анемия ко времени первичной диагностики ОЛ обнаруживались у 76 и 78 % больных соответственно. Тромбоцитопения с числом тромбоцитов $50\text{--}99 \times 10^9/\text{л}$ отмечалась у 50 % больных, $20\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$ — у 37,5 % и $< 20 \times 10^9/\text{л}$ — у 12,5 % соответственно. Тяжелая анемия (гемоглобин < 70 г/л) диагностирована у 47 % пациентов. Лейкоцитоз (число лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$) имел место у 58 % больных, лейкопения ($< 3,5 \times 10^9/\text{л}$) — у 15 %. Гиперлейкоцитоз с числом лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ с максимальным подъемом до $470 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5 (14 %) пациентов. Средний уровень лейкоцитов составил $261,6 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон $126\text{--}470 \times 10^9/\text{л}$). У 27 % больных ($n = 12$) число лейкоцитов периферической крови соответствовало нормальным референсным значениям. У 97 % пациентов ($n = 34$) в периферической крови определялись бластные клетки (2–95 %).

В связи с невозможностью осуществления полноценной диагностики по месту проживания все пациенты максимально быстро после постановки предварительного диагноза ОЛ переводились в один из Федеральных детских онкологических центров. Средний срок перевода составил 4,2 дня (диапазон 1–9 дней). Пункция костного мозга выполнена у 27 (77 %) пациентов. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы осуществлялась в случаях, когда в периферической крови отсутствовали бластные клетки при наличии цитопении, а также при отсутствии факторов, определяющих высокий риск и терапевтическую экстренность (кровоточивость $> \text{III}$ степени, 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 у 23 % больных ($n = 7$) и потребовал антибактериальной терапии. Геморрагический синдром выше III степени, потребовавший трансфузии компонентов крови, имел место у 12 % детей с ОЛ ($n = 4$). С учетом расстояния от места проживания до ДОКБ пациенты распределены в следующие группы: г. Тверь — 0 км, Тверская область — < 50 , $51\text{--}99$ и ≥ 100 км. По времени отсрочки постановки диагноза ОЛ от появления первых симптомов выделено 4 группы больных: < 2 , $2\text{--}4$, $> 4\text{--}\leq 8$ и > 8 нед.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft

Excel 2019. В вариационных рядах с распределением для выявления статистической значимости полученных различий между двумя группами применялся *t*-критерий Стьюдента. При всех методах расчета различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах 1 и 2 ОЛЛ диагностирован у 14 (88 %) и 16 (84 %) больных соответственно, ОМЛ — у 1 (6 %) и 2 (11 %), ОЛНКТ — у 1 (6 %) и 1 (5 %) ($p = 0,6$, $p = 0,7$ и $p = 0,95$ соответственно). Отсрочка постановки диагноза ОЛ составила в среднем 21 (диапазон 6–62 дня) и 18 дней (диапазон 5–64 дня) в группах 1 и 2 соответственно. В целом у 21 (60 %) из 35 больных срок постановки диагноза ОЛ составил менее 2 нед., у 7 (20 %) — 2–4 нед., у 4 (11 %) — > 4–≤ 8 нед., у 3 (9 %) — > 8 нед. Отсрочка постановки диагноза ОЛ у пациентов, проживающих в г. Твери (группа 1) и Тверской области (группа 2), < 2 нед. отмечалась у 7 (44 %) vs 13 (68 %) больных ($p = 0,15$), 2–4 нед. — у 6 (38 %) vs 3 (17 %) ($p = 0,16$), > 4–≤ 8 нед. — у 1 (6 %) vs 1 (5 %) и > 8 нед. — у 2 (12 %) vs 2 (10 %) соответственно. Различия между группами пациентов с ОЛ оказались статистически незначимыми ($p = 0,37$).

У пациентов, проживающих в Тверской области (группа 2), не отмечено статистически значимого влияния удаленности места проживания от детского учреждения 3-го уровня, оказывающего специализированную медицинскую помощь (ГБУЗ ДОКБ), на время постановки диагноза ОЛ. При удаленности места проживания на более 50 км сроки постановки диагноза < 2, 2–4, > 4–≤ 8 и > 8 нед. отмечались у 36, 36, 21 и 7 % больных соответственно. При удаленности 50–100 км диагноз ОЛ был поставлен за 2–4 нед. При проживании пациентов на удалении более 100 км отсрочка постановки диагноза < 2, 2–4, > 4–≤ 8 и > 8 нед. имела место у 30, 30, 20 и 20 % больных соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Задержка в диагностике и лечении описана во многих исследованиях с различными результатами в зависимости от типа исследуемой злокачественной опухоли. Как правило, ОЛ диагностируется быстро по сравнению с другими видами злокачественных новообразований у детей [5, 15].

В большинстве исследований отмечается негативное влияние поздней диагностики ОЛ на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также ранней летальности на фоне терапии [4–6, 12, 13]. Так, по данным А. Nailu и соавт., у детей при ОЛЛ ($n = 166$) с общей задержкой начала противоопухолевого лечения менее 30 дней от времени появления первых симптомов показатель 5-летней общей выживаемости составил 86,4 %, а в группе с отсроченным на 30–120 дней началом терапии — 60 % ($p = 0,02$) [13]. При этом средний временной интервал от появления первых симптомов ОЛ до начала противоопухо-

левой терапии (общая задержка) составил 53,5 дня (диапазон 38–93,5 дня). Только у 13,3 % пациентов лечение начато в течение 30 дней после появления симптомов [13]. У Gardie и соавт. сообщают, что лишь у 66 % детей с ОЛЛ диагноз был поставлен в срок до 30 дней от начала обследования, что негативно сказалось на результатах терапии [15]. Негативное влияние увеличения диагностического интервала отмечено и в публикации китайских коллег [6].

В нашем исследовании интервал от времени появления первых симптомов до даты постановки диагноза ОЛ составил 19 дней (диапазон 5–64 дня). Превышение более чем на 30 дней времени, затраченного на диагностику ОЛ, наблюдалось только у 20 % пациентов. Таким образом, результаты нашего исследования совпадают с данными, опубликованными в литературе ранее [6, 9, 11, 16, 17].

Расстояние от места проживания больного до специализированного лечебного учреждения, способного поставить диагноз ОЛ, оказывает существенное влияние на результаты терапии и напрямую связано со сроком диагностического интервала, определяемого как время от появления первых симптомов до постановки диагноза ОЛ. В исследовании, проведенном в Греции, отмечена более высокая летальность у детей, проживающих на расстоянии 50 км и более от лечебного центра, по сравнению с детьми, проживающими в пределах 50 км ($n = 293$; относительный риск [ОР] 1,77; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,93–3,37) [18]. D.R. Youlden и соавт. сообщают о более высокой смертности у детей с ОЛ, проживающих в отдаленных районах Австралии, по сравнению с детьми из крупных городов ($n = 6289$; ОР 1,52; 95% ДИ 1,11–2,08) [19]. В недавнем анализе данных из Северо-американской национальной базы данных по раку у пациентов детского возраста и молодых взрослых до 39 лет S.J. Rotz и соавт. отметили лучшие показатели выживаемости у больных ОЛЛ, проживающих в пределах 50 миль (80 км) от онкологического центра, по сравнению с теми, кто проживает на расстоянии более 50 миль (83 vs 77 % соответственно; $p < 0,001$) [4]. В однофакторном анализе данных 288 детей с ОЛ поздняя диагностика имела место у 45 % больных при проживании на расстоянии не менее 100 км от госпиталя и у 55 % — на расстоянии более 100 км. ОР отсроченного более чем на 30 дней диагноза составил 1,62 (95% ДИ 1,01–2,58; $p = 0,04$) [9]. С другой стороны, не во всех работах отмечается влияние удаленности проживания на результаты терапии ОЛ. Так, А.Е. Janitz и соавт. [20] не наблюдали различий, связанных с категориями удаленности от центров оказания специализированной медицинской помощи, у детей и подростков в возрасте до 20 лет с ОЛЛ ($n = 275$). Однако и в этом исследовании при проживании пациента на расстоянии более 121 км (75 миль) от лечебного центра отмечена тенденция к повышению риска развития рецидивов ОЛЛ (ОР 1,07; 95% ДИ 0,58–1,95) [20].

Нам не удалось выявить влияния расстояния от места проживания пациента до медицинского учреждения 3-го уровня на сроки постановки диагноза ОЛ. У детей, проживающих на расстоянии от ДОКБ 100 км и более, средний показатель отсрочки диагноза ОЛ составил 20 дней (диапазон 6–62 дня) по сравнению с

19 днями (диапазон 5–64 дня) у детей, проживающих на расстоянии менее 100 км ($p = 0,97$). Интересно отметить, что у пациентов, проживающих в г. Твери, диагноз ОЛ в течение 30 дней ставили у 72 vs 85 % детей, проживающих в Тверской области, а средняя отсрочка составила 21 vs 18 дней ($p = 0,58$). Большая частота более раннего (< 4 нед.) выявления ОЛ в районах Тверской области по сравнению с г. Тверью может объясняться тем, что врачи в районах, столкнувшись с изменениями в анализах крови или необъяснимым ухудшением самочувствия ребенка, стараются максимально быстро эвакуировать его в ДОКБ, где есть детский онколог-гематолог. Пациентам, проживающим в г. Твери, первоначально проводят обследование в поликлинике города, а затем их нередко госпитализируют в учреждения 2-го уровня с последующим переводом в ДОКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют, что удаленность района проживания ребенка от специализированного медицинского учреждения 3-го уровня не влияет на срок постановки диагноза ОЛ. Этому способствует непрерывное совершенствование методов коммуникации в пределах региона. Большое значение придается проведению ежедневного телемедицинского мониторинга у всех больных с неясными и тяжелыми случаями в г. Твери и Тверской области со стороны ДОКБ. Для получения более репрезентативных данных в перспективе мы планируем продолжить набор пациентов и провести катamnестическую оценку долгосрочной общей и безрецидивной выживаемости у детей с ОЛ.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. The authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: М.Ю. Рыков.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: all authors.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: all authors.

Manuscript writing: M.Yu. Rykov.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

И.С. Долгополов — <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

М.Ю. Рыков — <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2949–62. doi: 10.1200/JCO.2015.62.8289.
- Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938–48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
- 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):3791–8. doi: 10.1002/cncr.30791.
- 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):5319–27. doi: 10.1002/cncr.33175.
- 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.
- 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. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;44(6):285–92. doi: 10.1097/MPH.0000000000002344.
- World Health Organization. Guide To Cancer Early Diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1>. Accessed 28.02.2024.
- Flytkjaer Virgilsen L, Moller H, Vedsted P. Cancer diagnostic delays and travel distance to health services: A nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:115–22. doi: 10.1016/j.canep.2019.01.018.
- 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):271–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182580bea.
- 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):192–3. doi: 10.4103/2278-330X.195343.
- Fajardo-Gutierrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure 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.
- 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):204–9. 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;14:147–57. 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;22(5):473–9. 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;2012:129707. 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*. 2024;112(5):714–22. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1649–56. 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.

