

**Лебедева Людмила Николаевна**

**Эпидемиологическая характеристика (заболеваемость, смертность и выживаемость) рака  
ободочной кишки: популяционное регистровое исследование**

Специальности:

14.01.12 - онкология

14.02.03 - общественное здоровье и здравоохранение

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Санкт-Петербург - 2016**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии ГБОУ ВПО «СГМУ (г. Архангельск)» Минздрава России

**Михаил Юрьевич Вальков**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической онкологии ГБОУ ВПО «СГМУ (г. Архангельск)» Минздрава России, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»

**Андрей Валентинович Красильников**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, академик РАЕН, руководитель научной группы "Хрономедицина" ФГБУ «Российский научный центр радиохирургических технологий» Минздрава России

**Михаил Аркадьевич Бланк**

доктор медицинских наук, генеральный директор ООО «Стратег»

**Игорь Анатольевич Красильников**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при Научно-исследовательском институте онкологии имени Н.Н. Петрова по адресу: г. Санкт–Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Почтовый адрес: 197758, г. Санкт–Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

Е.В. Бахидзе

### Актуальность проблемы

Ежегодно во всем мире раком ободочной кишки (РОК) заболевают около 1 000 000 и погибают около 700 000 человек. При этом, согласно прогнозам, абсолютное число случаев будет увеличиваться в течение как минимум двух следующих десятилетий в результате увеличения и старения населения как развитых, так и развивающихся стран (Иванова Ф.Г. и соавт., 2010, Кащенко В. И соавт., 2014, Winawer S. et al., 2007). При этом отмечаются существенные различия в уровнях заболеваемости РОК между странами: самые высокие показатели для обоих полов зарегистрированы в Чехии, Японии, Новой Зеландии, Австралии, Германии и США у чернокожих, самые низкие отмечаются в Африке, Центральной, Южной Америке, в Индии и Пакистане. Размах показателей составляет от 4-5 до 40-45 на 100 000 человек (Hagggar F.A., Boushey R.P., 2009, Jemal A., Center M.M., DeSantis C. et al., 2010). Эта опухоль является одной из основных причин онкологической смертности (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007, Curado M.P. et al., 2007, Ferlay J. et al., 2010), что определяет высокую социальную значимость проблемы.

В России заболеваемость РОК у лиц обоих полов составляет 20 случаев на 100 000 населения, смертность - 13 на 100 000 населения. За последние 20 лет эта опухоль переместилась в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на третье место, после рака лёгкого и желудка (Каприн А.Д. и соавт., 2014). Мужчины заболевают РОК в 1,5 раза реже, чем женщины. В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю РОК приходится 4,3% у мужчин и 7,9% у женщин. Соотношение заболеваемости и смертности в России держится на уровне 1:0,7, что выше, чем в развитых странах. Данное обстоятельство обусловлено главным образом тем, что при первичном обращении пациентов к врачу распространённые формы рака (III-IV стадии) устанавливают у 71,4% больных РОК (Каприн А.Д. и соавт., 2014, Старостина М. А., Афанасьева З.А., 2009, Фирстов С.А. и соавт., 2012).

Но показатель смертности, имеющий большое значение, в значительной мере отражает уровень заболеваемости, особенно при опухолях, отличающихся высокой летальностью. Поэтому наиболее адекватным измерением эффективности лечебно-диагностических мероприятий, как на госпитальном, так и популяционном уровне, является выживаемость (Мерабишвили В.М., 2006, Coleman M.P. et al., 2008).

Анализ эпидемиологических показателей заболеваемости и выживаемости в ряде стран Западной Европы и в Северной Америке проводится на основе данных раковых регистров, осуществляющих индивидуальную электронную регистрацию и прослеживание онкологических больных, проживающих на определённой территории от момента установления заболевания до смерти. В России первый популяционный раковый регистр был создан в г. Санкт-Петербурге в 1993 г. под руководством В.М. Мерабишвили. Он является пионером в

проведении отечественных эпидемиологических исследований. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) ведётся с 1993 года, качество его данных соответствует международным стандартам (Vaktskjold A. et al., 2005) и позволило участвовать в крупном международном проекте Concord 2 (Allemani C., et al. 2015), по его материалам опубликованы анализы эпидемиологии и выживаемости при различных локализациях рака (Мерабишвили, В.М. и соавт., 2014, Makarova M. et al., 2013).

Анализа структуры, факторов риска заболеваемости и смертности от РОК, динамики выживаемости на основе индивидуальных данных пациентов из баз данных раковых регистров в России и Архангельской области (АО) ранее не проводилось. Но такой анализ необходим для планирования ресурсов здравоохранения, выработки мер по улучшению эпидемиологической ситуации, снижению смертности. Популяционная оценка на основе данных ракового регистра даёт такую возможность, что предопределило необходимость настоящего исследования.

### **Цель исследования**

дать популяционную оценку заболеваемости, смертности и выживаемости при раке ободочной кишки в России на примере Архангельской области по данным Архангельского регионального канцер-регистра.

### **Задачи**

1. Дать детальную популяционную характеристику структуры злокачественных опухолей ободочной кишки в Архангельской области в период с 2000 по 2013 гг.
2. Оценить динамику заболеваемости при раке ободочной кишки в 2000-2010 гг. в России на примере Архангельской области по данным Архангельского регионального канцер-регистра.
3. Оценить влияние мероприятий Национального проекта «Здоровье» на показатели выживаемости больных РОК.
4. Провести анализ факторов прогноза выживаемости РОК, на основе популяционных данных, доступных в регистровой базе.
5. Оценить среднесрочный прогноз заболеваемости РОК для расчета ресурсов здравоохранения к 2018 г.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России проведён детализированный популяционный анализ заболеваемости больных РОК по недоступным в стандартных формах отчётности факторам (стадия, гистологический вариант, место жительства), основанный на индивидуальных данных больных из базы данных ракового регистра.

Впервые в России проведена популяционная оценка влияния Федерального Национального проекта на эпидемиологические показатели при РОК.

На большом количестве наблюдений проведен углубленный популяционный анализ факторов, влияющих на выживаемость больных РОК с оценкой степени их влияния на прогноз, дан аргументированный прогноз уровней заболеваемости и выживаемости на среднесрочный период.

### **Теоретическое значение**

Преимуществом нового для России популяционного анализа выживаемости является охват всей популяции больных РОК на территории, обслуживаемой раковым регистром. Это, с одной стороны, дает возможность оценить выживаемость всех (а не специально отобранных, как в госпитальных исследованиях) больных РОК, с другой, благодаря высокой статистической мощности - увидеть значимые различия этого показателя даже при небольшой их фактической разнице в разные временные периоды и у различных категорий больных. Использование коррекции оценки показателей заболеваемости и смертности по стандарту ВОЗ позволяет проводить их прямые сравнения с соответствующими показателями в России и мире. Популяционный анализ выживаемости больных РОК, осуществлённый в настоящем исследовании, может служить способом оценки эффективности государственных и региональных программ, а также качественных изменений в оказании медицинской помощи, способствовать планированию новых проектов.

### **Практическая значимость**

Эпидемиологическая характеристика РОК в АО по данным регионального канцер-регистра и разработанный на ее основе среднесрочный прогноз являются показанием к разработке оптимальной программы ранней диагностики и лечения данной категории больных и перераспределению ресурсов здравоохранения, выделяемых на борьбу с этой патологией. В исследовании были рассчитаны стандартизованные по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показатели заболеваемости, что позволяет их сравнивать с аналогичными показателями в различных регионах России и за рубежом. Показатели выживаемости, рассчитанные по данным ракового регистра, реалистичны. Сравнительно с данными клинических исследований, они позволяют анализировать влияние на прогноз не только демографических и клинических факторов, но и социальных.

### **Методология и методы исследования**

Проведена оценка структуры и динамики эпидемиологических показателей при РОК в 2000-2010 гг. на основе данных АОКР. Анализ временных рядов проведён графическим методом с построением графиков распределения и кривых заболеваемости. Значимость линейных трендов заболеваемости для всей когорты и отдельных подгрупп с определением значения ежегодного среднего прироста (убыли) была оценена с помощью регрессионного

анализа в программе Joinpoint, USA. Стандартизация по возрасту осуществлена прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ.

Регистровая популяционная оценка выживаемости больных РОК в АО в 2000-2013 гг. проводилась актуариальным методом путём построения таблиц дожития, а также с использованием метода Kaplan-Meier и расчётом значимости различий по log-rank. Анализ факторов прогноза выживаемости и количественной оценки степени их влияния на риск смерти от РОК проводили с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Cox.

Проведён глубокий статистический анализ структуры, показателей заболеваемости (грубые, стандартизованные по мировому стандарту ВОЗ) на основе индивидуальных данных больных РОК, зарегистрированных в канцер-регистре в разрезе по полу, возрасту, гистологическому варианту, стадии, оценена их динамика. Оценка динамики выживаемости проведена на индивидуальных данных 4454 больных с использованием современных методов статистической обработки, включая актуариальный анализ, метод Каплана-Майера, метод пропорциональных рисков Кокса, что обеспечивает высокий уровень достоверности полученных результатов.

#### **Научные положения, выносимые на защиту:**

1. За анализируемый период отмечен рост стандартизованных показателей заболеваемости РОК для обоих полов в АО и РФ до уровня, близкого к таковому в экономически развитых странах, при значительно более высоком уровне смертности за счет большей пропорции распространенных стадий.
2. Индивидуальные данные популяционного ракового регистра обеспечивают новую возможность оценки структуры и динамики эпидемиологических показателей с детализацией по полу, возрасту и месту проживания больных, локализации, гистологическому варианту и стадии опухоли.
3. Показатели опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО имеют слабую тенденцию к росту, но значительно ниже таковых в развитых странах. Введение Национального проекта «Здоровье» только частично объясняет этот рост, главным образом, связанный с увеличением частоты применения радикального хирургического и комбинированного лечения.
4. В 2018 г. прирост заболеваемости и показатель заболеваемости могут составить дополнительно 18% и 38 случаев на 100000 населения, соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5-летней выживаемости 59% и 37%, соответственно.

### **Апробация работы**

Апробация работы состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по онкологии, лучевой диагностике и лучевой терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России» 2 декабря 2015 г.

Основные ее положения доложены:

- на XLI-XLIV Ломоносовских чтениях СГМУ (г. Архангельск, 2012-15 гг.),
- на V-VIII Архангельских международных медицинских конференциях молодых учёных и студентов (г. Архангельск, 2012-2015 гг.),
- на Европейском эпидемиологическом форуме EuroEpi, (г. Аархус, Дания, 2013)
- на XX Всемирном эпидемиологическом конгрессе (Анкоридж, Аляска, США, 17 августа 2014)
- На VII конференции Северных стран по эпидемиологии и регистровой оценке здоровья (NordicEpi 2015, Осло, Норвегия)
- на научно-практической конференции АКОД «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях» (г. Архангельск, 2012 - 2015 гг.).

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 4 из них являются статьями в научных изданиях из списка ВАК, 8 – в материалах конференций, в том числе 4 – международных конгрессов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа изложена на 146 страницах текста компьютерной вёрстки (Times New Roman, кегль 14 pt, интервал 1,5), включает 15 таблиц и 31 рисунок. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 74 отечественных и 189 зарубежных авторов.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В обзоре продемонстрированы преимущества проведения эпидемиологического анализа на основе данных канцер-регистров. Проанализировано современное состояние эпидемиологии РОК. Описаны три модели динамики заболеваемости и смертности при РОК. Приведены уровни и динамика заболеваемости РОК в мире и России, обсуждены факторы риска заболеваемости и прогноза выживаемости. Детальный анализ структуры и факторов заболеваемости и выживаемости больных РОК на основе данных популяционных регистров в России ранее публиковались в ограниченном объёме, что послужило мотивом работы.

## Материал и методы исследования

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при Северном государственном медицинском университете 08.02.2012 г., протокол № 02/2-12.

Для создания выборки для анализа заболеваемости из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ободочной кишки (C18.0–C18.9) в Архангельской области в 2000-2010 годах, выборки для анализа выживаемости, среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости - в 2000-2013 годах. Сформированные базы данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по ICDO-3 ВОЗ, клиническая стадия, стадия по системе TNM (6 версия), состояние на конец года, дата смерти, причина смерти. В анализ, согласно правилам МАИР, были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований для данной локализации, за исключением случаев с разной гистологической картиной. Повторные записи о пациенте в базе регистра по поводу лечения рецидивов, прогрессирования исключались. В результате итоговая выборка для анализа заболеваемости включала 3267, выживаемости, среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости - 4454 случая РОК.

В ходе анализа было рассмотрено распределение случаев РОК по полу, месту проживания больного, локализации (согласно топографическому диагнозу МКБ-10) и гистологическому типу, распределение основных гистологических типов РОК по полу, возрасту. Рассчитаны грубые и стандартизированные по мировому стандарту показатели заболеваемости РОК в зависимости от пола, возраста, района проживания. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ. Тренды заболеваемости и смертности описаны с помощью графического метода, рассчитан  $R^2$  для трендов. Для определения значимых изменений трендов заболеваемости и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах во всей анализируемой когорте и отдельных подгруппах на протяжении анализируемого периода строили регрессионные модели в программе Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

В качестве мер оценки выживаемости больных РОК выбрана опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ), рассчитанная, как временной промежуток между датой установления диагноза и смертью от рака, без учёта других причин. Смерть от осложнений противоопухолевого лечения кодировалась, как связанная с раком. В соответствии с целью исследования, все наблюдения были разделены по временным периодам – 2000-2006 гг. и 2007-2013 гг. (до и после введения Национального проекта).

Все анализируемые количественные переменные в базе данных представляли в виде дихотомических и порядковых. Значимость различий в долях определяли с помощью критерия

хи-квадрат. Наблюдаемая ОСВ для всей выборки и отдельных групп пациентов была рассчитана актуариальным методом (путём построения таблиц дожития) и методом Каплана-Майера. Различия в выживаемости при разделении по доступным в базе данных регистра исходным факторам больного, опухоли, методов лечения и периодов наблюдения были определены лог-ранговым методом. Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ . Все расчётные показатели представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Коррекция на исходные факторы была проведена с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Была построена модель ОСВ в анализируемые периоды, с поправкой на возраст, пол, место жительства, локализацию, стадию опухоли, методы лечения. Введение параметров в множественную регрессионную модель осуществляли последовательно.

С целью прогнозирования изменения уровней заболеваемости и выживаемости использованы модели экспоненциального сглаживания и ARIMA (авторегрессии проинтегрированного скользящего среднего). Выбор модели осуществлялся исходя из значений статистик согласия (средний относительный модуль ошибки, коэффициент детерминации, корень квадратный из среднего квадрата ошибки, t-статистике модели). Прогноз строился до 2018 года включительно. Для прогноза нагрузки на подразделения АКОД, использовался индекс повторного обращения, представляющий собой отношение общего числа обращений к числу обратившихся больных для каждого этапа лечебно-диагностической помощи.

Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007 и статистические программы SPSS 17.0. и Stata 13.0.

### **Структура РОК в АО**

Средний возраст больных в анализируемой когорте составил 68,5 (размах от 16 до 98) лет, медианное значение 70 лет. Приблизительно 62% всех случаев злокачественных новообразований ободочной кишки были диагностированы у женщин и 38% у мужчин. На долю жителей городов (Архангельск, Северодвинск, Новодвинск, Котлас, Коряжма, Мирный) пришлось 66% всех диагностированных случаев РОК.

За данный период, диагноз рака сигмовидной кишки (С18.7) был установлен в 1395 случаях (42,7% всех случаев злокачественного новообразования ободочной кишки), рака слепой кишки (С18.0) - в 414 случаях (12,7 %), диагноз злокачественного новообразования восходящей кишки (С18.2) в 333 (10,2%) случаях, злокачественного новообразования поперечно-ободочной кишки (С18.4) у 286 (8,8%) пациентов.

За 2000-2013 гг. пропорции среди вновь выявленных опухолей с неизвестной локализацией (С18, С18.9) и более одной локализации (С18.8) оставались практически неизменными, а с локализацией в правой (С18.1-18.4) и левой (С18.5-С18.7) частях ободочной кишки значительно возрастали. При этом пропорция правосторонних опухолей за этот период

возрастала в большей степени, практически сравнявшись с долей левосторонних в последние два года анализируемого периода, что может отражать возрастание числа эндоскопических исследований населения.

Гистологическое подтверждение было получено в 2439 случаях (74,7% от общего числа случаев). Преобладающим гистологическим типом во всех возрастных группах РОК был железистый рак. Доля аденокарцином составила 76,7% (N=1870), в 8,7% (N=), 4,4% (N=109) и 1,8% (N=45) были установлены аденокарциномы БДХ (без дополнительной характеристики), рак БДХ и муцинозные аденокарциномы соответственно.

В структуре распределения РОК по исходной распространённости стадии I, II, III и IV были установлены у 6,0%, 42,9%, 16,9% и 28,3% больных соответственно. В 5,9% стадия была неизвестна (рис. 1А). Доля вновь выявленных больных РОК I и IV стадий, определения которых не претерпели изменений в версиях TNM в начале текущего тысячелетия, может косвенно отражать состояние организации онкологической службы. За анализируемый период пропорция среди вновь выявленных опухолей 4 стадии (=запущенность) оставалась практически неизменной, а 1 стадии (=ранняя выявляемость) слабо возрастала (рис. 1Б).



Рисунок 1. Стадии РОК. А) Распределение по стадиям (N=3267); Б) Динамика доли 1 и 4 стадии в структуре заболеваемости РОК в 2000-2010 г. в АО.

Вероятность заболеть РОК увеличивается с возрастом. По нашим данным, этот риск становится существенным после 40-49 лет (рис. 2).

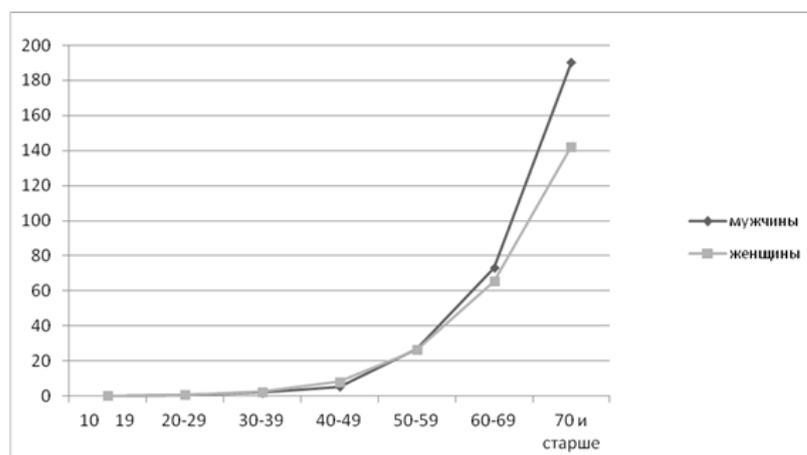


Рисунок 2. Заболеваемость РОК на 100 000 человеко-лет по возрастным группам для мужчин и женщин (за 2000-2010 годы).

У пациентов обоих полов, при любой локализации опухоли в ободочной кишке, при любой гистологии большее количество случаев РОК в возрастной группе 60-79 лет.

### Динамика эпидемиологических показателей РОК в АО

Заболеваемость РОК (грубый показатель) выросла за период с 2000 по 2010 год с 17,8 до 25,7 на 100 000 населения, соответственно. За этот же период грубый показатель смертности на 100 000 населения увеличился с 5,7 до 18,8. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2000-2010 годы вырос с 14,2 до 17,9 на 100000, а смертности – с 4,5 до 12,5 (рис.3).

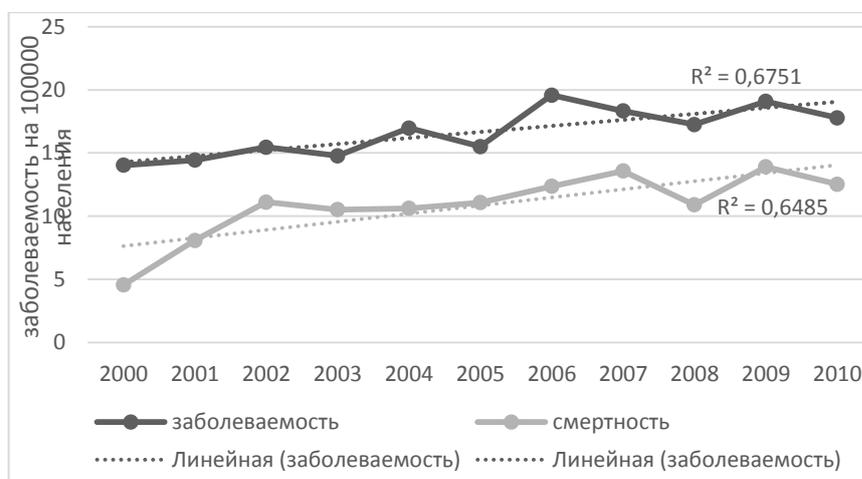


Рисунок 3. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей заболеваемости и смертности РОК в Архангельской области в 2000-2010 году для обоих полов.

Заболеваемость РОК за анализируемый период значительно возросла и у женщин, и у мужчин, составив в 2000 и 2010 гг. 21,3 и 28,8 на 100000 женского и 13,9 и 22,2 на 100000 мужского населения (грубые показатели). Стандартизованные показатели изменялись с 13,8 и 16,1 (средний ежегодный прирост 2,6,  $p=0,01$ ) у женщин и 16,3 и 23,3 (средний ежегодный прирост 2,8%,  $p=0,022$ ) у мужчин (рис. 4).

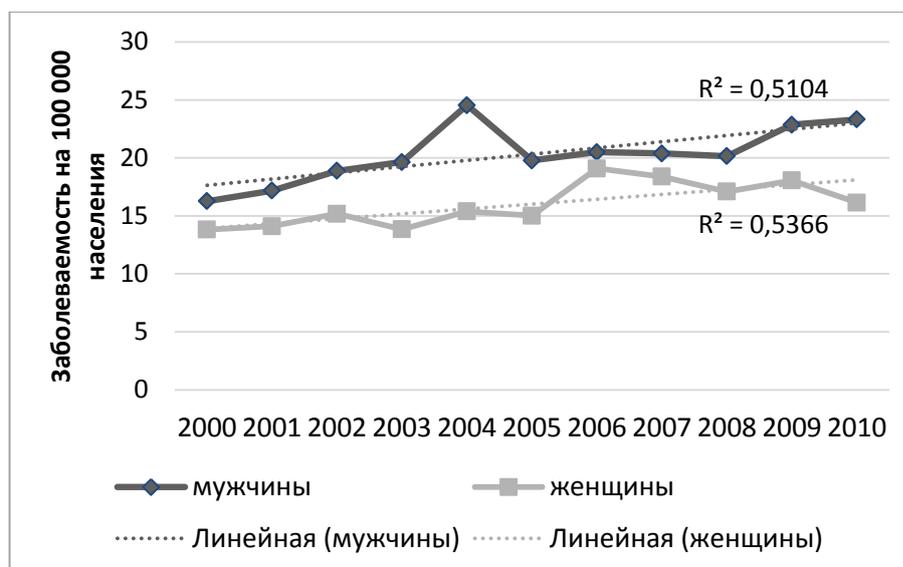


Рисунок 4. Стандартизованные показатели заболеваемости РОК в Архангельской области в 2000-2010 году для мужского и женского населения.

### Выживаемость больных РОК

Всего для анализа отобрано 4134 больных РОК, за период наблюдения 2569 (62,1%) погибли. Показатели ОСВ для всех больных РОК в АО за 2000-2013 годы составили: однолетняя – 54,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 52,9-55,9%), трёхлетняя - 37,5% (95% ДИ 32,0-36,0%), пятилетняя - 32,3% (95% ДИ 30,8-33,8%). Медиана выживаемости составила 19,6 мес. (95% ДИ 17,8-21,6%).

Анализ распределения показывает статистически достоверную разницу между временными периодами 2000-2006 и 2007-2013 по ряду показателей. Так, существенно бóльшими были пропорции больных старшего возраста, проживающих в городах, с опухолями, локализованными в правых отделах толстой кишки в период наблюдения 2007-13 гг. по сравнению с предыдущим. Что более важно, в более поздний временной период значимо увеличилось число больных с 1 и 4 стадиями, а также получавших радикальное хирургическое лечение.

Установлено, что в период 2007-2013 гг. выживаемость была выше, чем в период 2000-2006 гг.: медианы выживаемости 22,2 мес. (95%ДИ 20,3-25,7) и 16,5 мес. (95%ДИ 14,1-19,0), соответственно,  $\chi^2=8,01$ ,  $p=0,005$  (рис. 5).

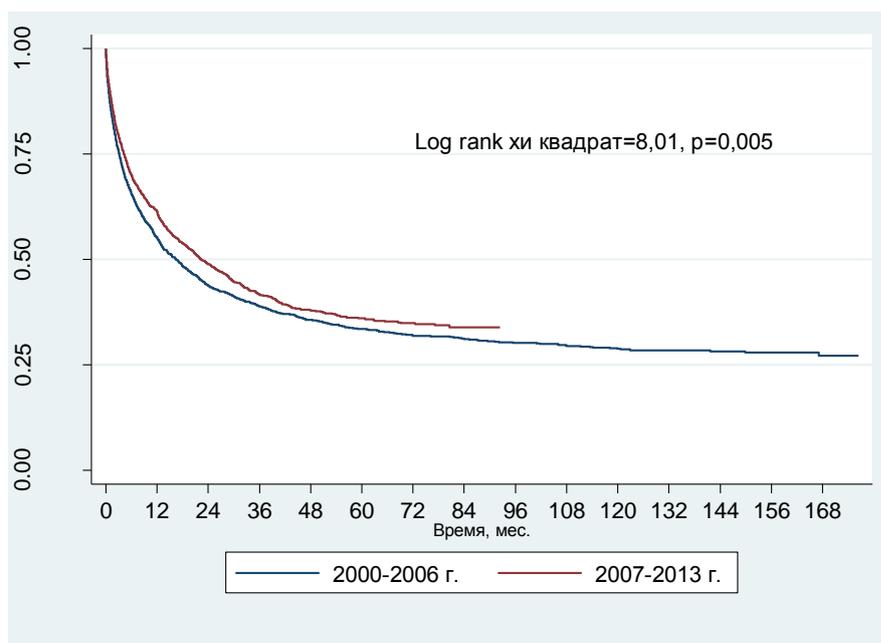


Рисунок 5. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от периода лечения.

Для выборки из 4134 наблюдений была построена значимая ( $p < 0,001$ ) множественная модель пропорциональных рисков выживаемости Кокса (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы прогноза опухолеспецифической выживаемости больных РОК в АО в 2000-2013 г., данные АОКР.

Факторы прогноза		Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	P	95% ДИ	ОР	P	95% ДИ
Период лечения	2000-2006	1			1		
	2007-2013	0,89	0,005	0,83-0,97	0,95	0,18	0,87-1,03
Стадия	1	1			1		
	2	2,86	<0,001	2,30-3,55	2,52	<0,001	2,03-3,14
	3	2,88	<0,001	2,27-3,66	2,73	<0,001	2,15-3,48
	4	9,66	<0,001	7,75-12,04	6,88	<0,001	5,48-8,63
	Нет данных	5,46	<0,001	4,26-6,98	3,54	<0,001	2,75-4,55
Пол	женщины	1			1		
	мужчины	1,06	0,185	0,97-1,14	1,09	0,031	1,01-1,18
Возраст, лет	0-39	1			1		
	40-59	1,15	0,326	0,87-1,53	1,06	0,69	0,79-1,41
	60-79	1,56	0,002	1,19-2,06	1,40	0,02	1,06-1,84
	старше 80	2,21	<0,001	1,64-2,96	1,86	<0,001	1,38-2,51
Локализация опухоли	Правая	1			1		
	Левая	0,93	0,096	0,86-1,01	1,00	0,95	0,92-1,09
	C18, 18.8, 18.9	1,94	<0,001	1,65-2,28	1,57	<0,001	1,33-1,85

Факторы прогноза		Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	P	95% ДИ	ОР	P	95% ДИ
Место жительства	село	1			1		
	город	0,80	<0,001	0,74-0,87	0,83	<0,001	0,77-0,90
Вид лечения	Хирургическое	1			1		
	Комбинированное	1,04	0,681	0,87-1,23	0,91	0,267	0,76-1,08
	Паллиативное	3,92	<0,001	3,50-4,39	2,32	<0,001	2,05-2,63
	Нет данных	2,88	<0,001	2,61-3,18	2,13	<0,001	1,92-2,36

ОР=отношение рисков смерти от рака ободочной кишки (РОК) и связанных с ним причин, ассоциированное с факторами прогноза. С18, С18.9=РОК без уточнения локализации, С18.8=две и более локализации РОК.

Как видно, исходное отношение рисков (ОР) составляло 0,89 ( $p=0,005$ , 95% ДИ 0,83-0,97), что говорит о статистически значимом уменьшении риска смерти во втором периоде наблюдения по сравнению с первым. Введение в регрессионную модель стадии, локализации опухоли, пола, возраста, места жительства больных не изменило регрессионный коэффициент - 0,86 ( $p<0,001$ , 95% ДИ 0,80-0,94). После введения в регрессионную модель переменной «тип лечения», различия в выживаемости в сравниваемые периоды наблюдения перестали быть значимыми (ОР=0,94,  $p=0,143$ , 95% ДИ=0,87-1,02), графически представлено на рис. 6 г.

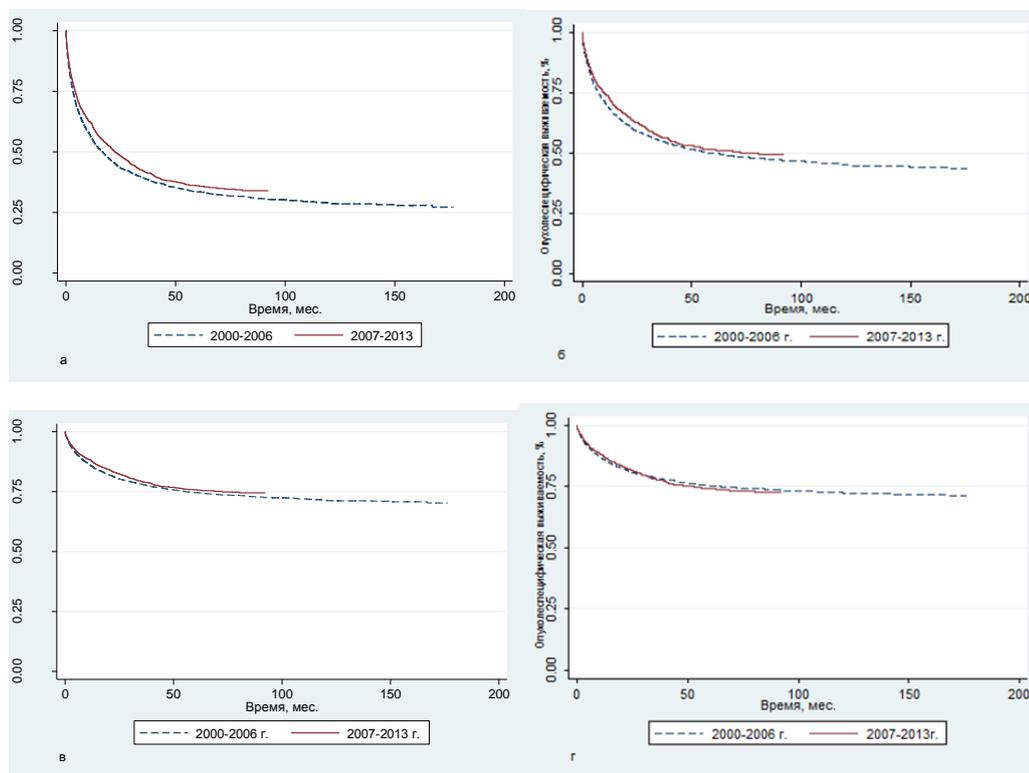


Рисунок 6. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных («период лечения» (а), пол, возраст и локализация опухоли (б), место жительства (в) и тип лечения (г).

Можно считать, таким образом, что улучшение выживаемости при РОК связано главным образом с прогрессом в лечении, что можно считать следствием введения

Национального проекта «Здоровье». В то же время, ожидаемое от этого проекта изменение стадийного распределения в пользу ранних стадий влияния на прогноз не оказало. Независимыми фактором прогноза также оказались стадия (OR=2,5-6,9 при II-IV стадии по сравнению с I стадией), пол (OR=1,1 для мужчин), возраст 60-79 лет (OR=1,4) и старше 80 лет (OR=1,9) сравнительно с возрастом до 40 лет, неопределенная и множественная локализация опухоли (OR=1,6), проживание в городе (OR=0,8). Риск смерти был значимо повышен у больных, получавших паллиативное лечение (OR=2,3) и при отсутствии данных о лечении (OR=2,1) по сравнению с получавшими хирургическое лечение.

### Среднесрочный прогноз заболеваемости и выживаемости при раке ободочной кишки

Линейные тренды заболеваемости при РОК были продолжены до 2018 г. В результате ожидаемый прирост заболеваемости в ближайшие пять лет и показатель заболеваемости в 2018 г. могут составить дополнительно 17,7% и 37,9 случаев на 100000 населения, соответственно.

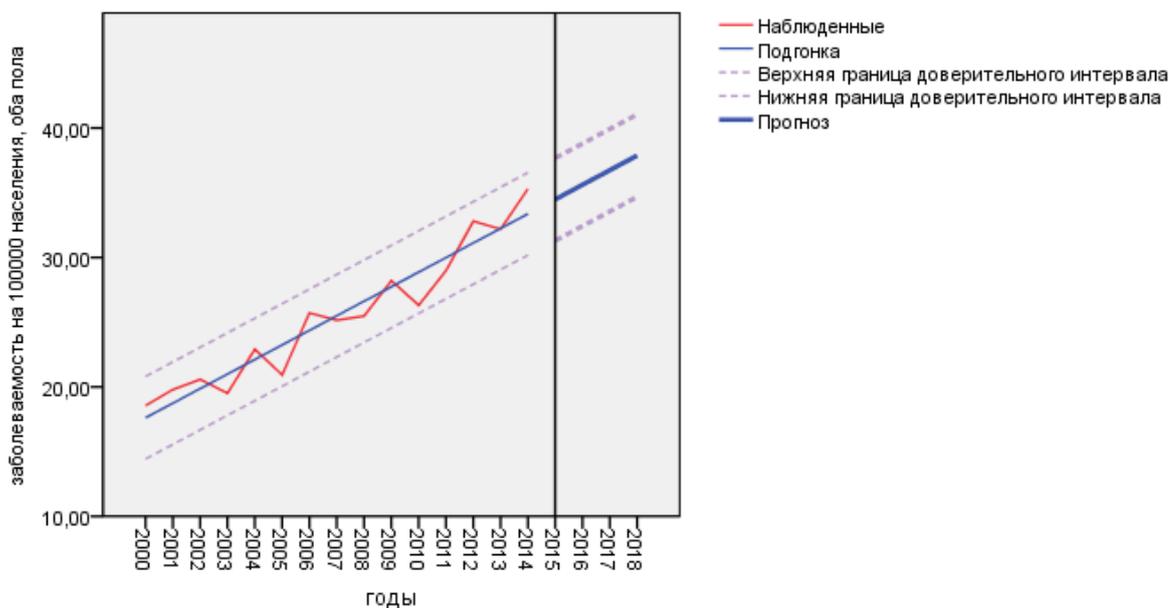


Рисунок 7. Прогноз заболеваемости РОК в АО на 5 лет. Статистически значимая ( $p=0,002$ ) модель ARIMA

Показатели 1- и 5-летней выживаемости практически не изменились - с 54 до 55% в 2000 и 2012 гг. и с 32 до 34% в 2000 и 2010 гг., соответственно. Значения R2 для трендов составили 0,20 и 0,17, соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5-летней выживаемости 59% и 37%, соответственно. Однако эти показатели не достигли значимого уровня, поэтому для прогноза необходимо брать во внимание не точечные значения прогноза, а его вариации в пределах доверительного интервала.

### Выводы

1. По данным популяционного анализа, РОК является заболеванием, преимущественно поражающим лиц пожилого возраста (средний возраст 68,5 лет), женского пола (более 60% пациентов), чаще локализованным в левых отделах (40% - рак сигмовидной кишки), жителей

города, с гистологическим подтверждением у 74,7% больных. Доля больных РОК 3 стадии в АО существенно ниже, чем по данным популяционных регистров развитых стран (17% против 34-41%).

2. В период с 2000 по 2010 гг. в Архангельской области отмечался существенный рост грубых (на 44%, с 18 до 26 случаев на 100 000 населения) и стандартизованных (на 26%, с 14 до 18 на 100 000 населения) по возрасту показателей заболеваемости РОК. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности при РОК в АО аналогичны таковым в РФ и характеризуются неуклонным ростом, высоким уровнем и низким значением их соотношения.

3. За анализируемый период доля 1 стадии среди вновь зарегистрированных больных РОК возростала, R2 для тренда 0,32 (при стабильной пропорции 4 стадии), что может косвенно отражать положительное влияние введения Национального проекта «Здоровье».

4. Рост медианной опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО составил 17 мес. до и 22 мес. после введения Национального проекта «Здоровье» ( $p=0,005$ ), но он обусловлен не изменением стадийного распределения, а более частым применением хирургического и комбинированного лечения.

5. Независимыми значимыми эпидемиологическими предикторами неблагоприятного прогноза выживаемости при РОК на популяционном уровне являются возраст старше 60 (ОР 1,40) и 80 лет (ОР 1,86) сравнительно с возрастом до 40 лет, проживание в сельской местности (ОР 1,20), стадия (ОР 2,52, 2,73, 6,88 для 2-4 стадии, соответственно), а также паллиативное (ОР 2,32) и неизвестное (ОР 2,13) лечение сравнительно с хирургическим.

6. К 2018 г. возрастет на 18% количество больных РОК, что, при целевом показателе охвата специальным лечением 90% (в настоящее время – 57%), потребует увеличения финансовых и кадровых ресурсов, направленных на диагностику и лечение данной категории пациентов более, чем вдвое.

### **Практические рекомендации**

1. Доля опухолей проксимального отдела ободочной кишки за анализируемый период была меньше, чем в опубликованных популяционных исследованиях, что, учитывая их скрытое течение, может свидетельствовать о их недостаточной диагностике. Внедрение колоноскопического скрининга может облегчить своевременное выявление опухолей правого отдела толстого кишечника.

2. Грубые показатели заболеваемости РОК в АО были выше у женского населения, а стандартизованные - у мужского. Данный факт связан с меньшей долей мужского населения в популяции АО в старших возрастных группах и подтверждает важность стандартизации. Несмотря на существенно большую долю больных РОК женского пола, риск смерти от РОК, скорректированный на возраст, выше у мужчин. При увеличении ожидаемой

продолжительности жизни населения мужского пола можно ожидать увеличения количества случаев РОК у мужчин.

3. Показатели заболеваемости и выживаемости при РОК были достоверно ниже у жителей сельской местности. Необходимы меры по улучшению доступа к квалифицированной медицинской помощи для жителей села, больных РОК.

4. Регрессионные коэффициенты, описывающие риск смерти больных РОК при неизвестной стадии и неизвестном типе лечения были выше таковых при 4 стадии и специальном паллиативном лечении, что может свидетельствовать о значительной доле радикально пролеченных больных РОК среди неучтенных. Это мотивирует необходимость создания единой для всех ведомств системы учета больных раком.

5. В нашем исследовании доля слизеобразующих опухолей составила 2,4%, что значительно ниже, по сравнению с опубликованными популяционными данными. Это обуславливает необходимость пересмотра стандартов гистологического исследования опухолей.

6. Для улучшения показателей опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО, которые в анализируемый период были значительно ниже таковых в большинстве развитых стран, необходимо внедрение популяционного скрининга для увеличения доли излечимых ранних стадий и увеличение охвата населения специализированной лечебной помощью.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Lebedeva L, Subbotina A, Krasilnikov A, Ospanova D, Grjibovski A, Valkov M. Epidemiology of colon cancer in the Arkhangelsk region, Russia in 2000–2010. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:S103.
2. Lebedeva L, Asakhin S, Levit M. et al. Survival of patients with colon cancer before and after implementation of the National project “Health” in the Arkhangelsk Region, Northwest Russia: a registry-based study. The 20th World Congress of Epidemiology. 2014. Anchorage, Alaska, USA. August 17 – 21, 2014. // URL:<https://wce.confex.com>
3. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Красильников А.В. Заболеваемость и смертность при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2010 гг. // Материалы научно-практической конференции «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях». – Архангельск. 2013. – С. 68-69.
4. Лебедева Л.Н., Красильников А.В., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Динамика заболеваемости и смертности при раке ободочной кишки в 2000-2010 годах в Архангельской области (популяционное исследование) // **Экология человека**. – 2014. – № 9. С. 18-23.
5. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М., Красильников А. В. Популяционная характеристика рака ободочной кишки в Архангельской области России по данным регионального ракового регистра [Электронный ресурс] // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России**. – 2014. – Режим доступа: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/lebedeva\\_v14.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/lebedeva_v14.htm)

6. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Красильников А.В. Популяционная характеристика рака ободочной кишки по данным регионального ракового регистра Архангельской области. // Материалы научно-практической конференции «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях». Архангельск, 2014. – С. 183-197.
7. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Красильников А.В. Расчёт нагрузки на подразделения ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», исходя из среднесрочного прогноза заболеваемости при раке ободочной кишки до 2018 г. по данным популяционного регистра. Материалы научно-практической конференции «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях». Архангельск, 2015. – С.206-215.
8. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., Красильников А.В. Среднесрочный прогноз заболеваемости и выживаемости при раке ободочной кишки по данным популяционного регистра. // Материалы 1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые ночи – 2015». С.–Петербург, 2015. – С.387.
9. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М., Красильников А. В. Популяционный анализ динамики выживаемости при раке ободочной кишки по данным канцер-регистра Архангельской области [Электронный ресурс] // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.** – 2015. – Режим доступа: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/lebedeva\\_v15.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/lebedeva_v15.htm)
10. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М., Коротов Д. С., Красильников А. В. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы [Электронный ресурс] // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.** – 2015. – Режим доступа: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/>
11. Лебедева Л. Н., Вальков М. Ю., Асахин С. М., Красильников А. В. Место проживания и выживаемость больных раком ободочной кишки: популяционный анализ по данным областного канцер-регистра. // Материалы XIX Российского онкологического конгресса. – Москва. – С217-218.
12. Lebedeva L., Asakhin S., Valkov M., Levit M., Grijbovski A. Survival of patients with colon cancer before and after implementation of the National project “Health” in the Arkhangelsk Region, Northwest Russia: a registry-based study. // Norsk Epidemiologi 2015; 25 (Supplement 1). – P. 104.

#### **Список сокращений**

1. АО – Архангельская область
2. АОКР – Архангельский областной канцер-регистр
3. КРР – колоректальный рак
4. МАИР - Международная ассоциация по исследованию рака
5. ОР - отношение рисков
6. ОСВ - опухолеспецифическая выживаемость
7. РОК - рак ободочной кишки