

Дубовиченко Дарья Михайловна

**Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки
(заболеваемость, смертность, выживаемость)
по данным канцер-регистров субъектов
Северо-Западного Федерального округа**

14.01.12 - онкология

14.02.03 - общественное здоровье и здравоохранение

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор университета – д.м.н., профессор Л.Н. Горбатова)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Вальков Михаил Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор **Мерабишвили Вахтанг Михайлович**

Официальные оппоненты:

Бланк Михаил Аркадьевич, доктор медицинских наук, академик РАЕН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научной группы «Хрономедицина»

Красильников Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, ООО «Стратег», генеральный директор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2019 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинский наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Вместе с раком ободочной кишки рак прямой кишки является второй по частоте причиной смерти от рака, а также находится на третьем месте в мире по распространенности после рака молочной железы и рака легкого (GLOBOCAN 2018; Marley 2016). Ежегодно в мире выявляется более 1 500 000 новых случаев колоректального рака, более того, согласно прогнозам, абсолютное число случаев РПК будет увеличиваться в течение двух следующих десятилетий в результате старения населения как развитых, так и развивающихся стран (GLOBOCAN 2018; Winawer 2018).

К 2030 г. количество случаев РПК может увеличиться на 60% (Arnold, 2017). В России сведения о заболеваемости и смертности при РПК, распределения по стадии и методу лечения ежегодно публикуются в сборниках, издаваемых МНИОИ имени П. А. Герцена (Каприн, 2018). Обобщенные анализы относительной выживаемости в Северо-Западном регионе и некоторых других административных территориях России представлены в отдельных сборниках (Мерабишвили, 2009-2017).

Корректная оценка бремени рака (англ. cancer burden) и эффективности его диагностики и лечения возможна с помощью регистрации и прослеживания случаев рака. Анализ эпидемиологических показателей в экономически развитых странах в течение последних 50-60 лет проводится на основе данных популяционных раковых регистров, осуществляющих индивидуальную, в последние десятилетия - электронную, регистрацию и прослеживание онкологических больных, проживающих на определённой территории от момента установления заболевания до смерти (Dickey, 1979; Dimitrova, 2015; Kearney, 2018).

Важным показателем, характеризующим общую организацию диагностики и лечения рака прямой кишки, является выживаемость (Coleman, 2014). В России доступны только клинические анализы выживаемости при раке прямой кишки (Бердов, 2015; Ерыгин, 2015), публикации об эпидемиологическом анализе выживаемости при РПК носят единичный характер и, как правило, не содержат детализированного анализа факторов прогноза (Мерабишвили, 2009-2017).

Степень разработанности темы исследования

Детализированные данные о динамике заболеваемости, смертности, выживаемости для отдельных групп больных РПК, а также факторы, влияющие на эти показатели на популяционном уровне, в России изучены мало. Электронная регистрация случаев рака в большинстве регионов России проводится примерно с 2000 года, но качество данных

российских раковых регистров, за небольшими исключениями (Allemani, 2017; Bray, 2018; Bray, 2014; Forman, 2014; Vaktskjold, 2005), не проверялось международными аудитами.

Углубленная оценка структуры и динамики эпидемиологических показателей на популяционном уровне позволяет планировать лечебно-диагностические мероприятия, изучать влияние различных национальных и региональных программ на улучшение качества медицинской, в том числе, онкологической помощи (Новичкова, 2011). Этот анализ может способствовать изменениям в политике здравоохранения и дальнейшему улучшению индикаторов эффективности организации противораковой борьбы. Популяционная оценка на основе данных ракового регистра даёт такую возможность.

Цель исследования

На основе углубленного анализа заболеваемости, смертности и выживаемости в 2000-2017 гг. по данным популяционных канцер-регистров разработать предложения по улучшению учета рака прямой кишки и организации медицинской помощи.

Задачи исследования

1. Изучить динамику заболеваемости больных раком прямой кишки в СЗФО и Архангельской области в 2000-2015 гг. с детализацией по полу, возрасту, месту жительства и локализации опухоли.
2. Оценить влияние введения Диспансеризации отдельных групп взрослого населения на динамику показателей заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области.
3. Изучить динамику показателей смертности у больных раком прямой кишки и факторы, влияющие на нее в 2000-2015 гг. в Архангельской области
4. На основе анализа динамических рядов заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области в 2000-2015 гг. провести краткосрочное прогнозирование уровней показателей на трехлетний период и сравнить с фактически полученными данными.
5. Провести сравнительный анализ показателей относительной выживаемости больных раком прямой кишки на территориях СЗФО
6. Для оценки потенциального влияния Национальных проектов на выживаемость больных раком прямой кишки сравнить показатели опухолеспецифической выживаемости в Архангельской области в периоды 2000-2006, 2007-2012 и 2013-2017 гг.
7. Выявить эпидемиологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком прямой кишки по данным канцер-регистра Архангельской области.
8. На основе проведенного анализа разработать практические предложения по оптимизации учета и организации медицинской помощи при раке прямой кишки.

Научная новизна

Проведён детализированный популяционный анализ заболеваемости, смертности, выживаемости больных РПК по недоступным в стандартных формах отчётности факторам (стадия, гистологический вариант, место жительства), основанный на индивидуальных данных больных из базы данных ракового регистра. На большом количестве наблюдений проведен углубленный популяционный анализ факторов, влияющих на выживаемость больных РПК, дан аргументированный прогноз уровней заболеваемости на среднесрочный период. Предложен комплексный научный подход оценки эффективности общенациональных программ в здравоохранении, основанный на сравнении линейных временных трендов эпидемиологических показателей заболеваемости, доли I стадии и выживаемости на модели рака прямой кишки.

Теоретическое значение

Популяционный анализ выживаемости, охватывающий всю популяцию больных РПК на территории, обслуживаемой раковым регистром, в России является новым подходом в оценке общей эффективности организации диагностики и лечения рака.

В отличие от клинических исследований, где учитываются специально отобранные для анализа больные, эпидемиологический анализ дает возможность оценить среднюю достижимую выживаемость всех пациентов и, таким образом, в большей степени, организацию оказания специализированной онкологической помощи при РПК. Обладая высокой статистической мощностью, популяционный анализ позволяет увидеть значимые различия в выживаемости даже при небольшой их фактической разнице в разные временные периоды и у различных категорий больных.

Изменения показателей заболеваемости, смертности, выживаемости на популяционном уровне могут отражать эффективность от введения государственных реформ, направленных на улучшение ситуации в онкологии.

Практическая значимость работы

Эпидемиологическая характеристика РПК в Архангельской области по данным регионального канцер - регистра способствует разработке оптимальной программы ранней диагностики (скрининга) 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 и смертности, что позволяет их сравнивать с аналогичными показателями в различных регионах России и за рубежом.

Показатели выживаемости, рассчитанные по данным ракового регистра, реалистичны и, сравнительно с данными клинических исследований, позволяют анализировать влияние не только демографических и клинических факторов, но и социальных. Таким образом,

исследование позволяет оценить отклик практической медицины на внедрение государственных и региональных проектов по модернизации системы здравоохранения в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Была выдвинута гипотеза, что введение Национального проекта «Здоровье» могло привести как к улучшению ранней диагностики РПК за счет насыщения кадрами первичного звена системы здравоохранения, так и к улучшению качества диагностики и лечения за счет насыщения этапа квалифицированной помощи качественной аппаратурой. Эффектом ДОГВН может являться более частое выявление ранних форм РПК и связанное с этим уменьшение смертности и повышение выживаемости.

Для оценки показателей заболеваемости и смертности (грубые, стандартизованные по мировому стандарту ВОЗ) проведен глубокий ретроспективный статистический анализ на основе индивидуальных данных больных РПК в разрезе по полу, возрасту, гистологическому варианту, стадии за период с 2000 по 2015 гг. по данным АОКР и регистров СЗФО. Показатели заболеваемости и смертности были рассчитаны на 100000 населения и скорректированы на мировой стандарт ВОЗ, 2000.

Для определения значимых изменений трендов заболеваемости, смертности и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах на протяжении анализируемого периода построены регрессионные модели в программе Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA. Для анализа вариаций использованных временных рядов и построения прогноза использована статистическая интегрированная модель авторегрессии скользящего среднего (ARIMA, autoregressive integrated moving average).

Для оценки выживаемости проведен ретроспективный анализ всех случаев РПК за период с 2000 по 2017 гг. Опухолеспецифическая выживаемость для возрастных групп пациентов проанализирована с использованием метода Каплана-Майера с определением различий с помощью лог - рангового теста, актуарного метода. Анализ факторов прогноза выживаемости и количественной оценки степени их влияния на риск смерти от РПК проводили с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Положения, выносимые на защиту

1. В период с 2000 по 2015 гг. в Архангельской области отмечен рост грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости раком прямой кишки, совпадающий с трендами в Северо-Западном федеральном округе и России, что свидетельствует не только о старении населения, но и о продолжающемся возрастании влияния факторов риска этого заболевания.

2. После введения диспансеризации взрослого населения возрастают тренды заболеваемости раком прямой кишки у женского и сельского населения, но не у мужского, городского населения и во всей анализируемой когорте а также незначимое увеличение доли первой стадии, что может быть расценено, как эффект скрининга, но только в отдельных группах населения.

3. Краткосрочное прогнозирование с помощью модели ARIMA на 2016-18 гг., сделанное на основе линейных трендов заболеваемости в 2000-2015 гг., совпадает с фактическими значениями стандартизованных по возрасту показателей рака прямой кишки мужского, женского, городского, сельского населения в 2018 году, что позволяет его использовать для детализированного планирования ресурсов здравоохранения на этапах диагностики и лечения этой опухоли.

4. Показатели опухолеспецифической выживаемости при раке прямой кишки в Архангельской области имеют тенденцию к увеличению, но значительно ниже, чем в экономически развитых странах. Улучшение выживаемости больных раком прямой кишки в 2013-17 гг. связано с расширением показаний и совершенствованием методов специального противоопухолевого лечения, а не благоприятным изменением стадийной структуры, ожидавшейся после введения диспансеризации.

Достоверность результатов исследования обусловлена большим размером когорты, включавшей 3721 случаев для анализа заболеваемости и 4173 случаев для оценки выживаемости и использованием современных методов статистического анализа.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на совместном заседании проблемных комиссий по онкологии, лучевой диагностике, лучевой терапии и по медико-социальным проблемам и социологии медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 мая 2019 года.

Основные ее положения доложены:

- на XLIV-XLVII Ломоносовских чтениях СГМУ (г. Архангельск, 2015-18 гг.),
- на VIII- XII Архангельских международных медицинских конференциях молодых учёных и студентов (г. Архангельск, 2015-2019 гг.),
- на Российском молодежном медицинском форуме студентов и молодых ученых "Великая победа" (г. Казань, 2015 г.),
- на Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2015),

- на Европейском онкологическом конгрессе (г. Вена, Австрия, 2015 г.),
- на конференции Российского общества клинических онкологов RUSSCO «Опухоли ЖКТ – Колоректальный рак» (г. Москва, 2016 г.)
- на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Минск, Белоруссия, 2016 г.)
- на Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием "Белые ночи г. Санкт-Петербург, 2016 2018 гг.),
- на Всемирном онкологическом конгрессе (г. Париж, Франция, 206 г.),
- на 38-м Ежегодном научном конгрессе Международной ассоциации раковых регистров (г. Марракеш, Марокко, 2016 г.),
- на научно-практической конференции АКОД «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях» (г. Архангельск, 2018 г.),
- на VIII Конкурсе молодых ученых России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 2018 г.),
- на научно-практической конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 112 страницах текста компьютерной верстки Times New Roman 14, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 153 источника, из них 52 -отечественных изданий. В работе содержится 12 таблиц и 37 рисунков.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Грубые показатели заболеваемости РПК (оба пола) на 100000 населения в АО в течение анализируемого периода статистически значимо возрастали на 3,6% ежегодно, составив 22,2 на 100 000 населения в 2015 г. (российский показатель – 19,8 на 100 000). Показатели стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК (оба пола) за этот же период увеличились с 11,5 до 14,2 на 100000 населения (российский показатель - 11,3 на 100 000 в 2015 г.). При этом значимых изменений в динамике линейного тренда на протяжении исследуемого периода не было обнаружено: грубые и стандартизованные показатели стабильно возрастали на 3,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,3-3,8%), $p < 0,0001$ и 2% (95% ДИ 1,8 – 2,3%), $p < 0,0001$ ежегодно, соответственно (рис. 1).

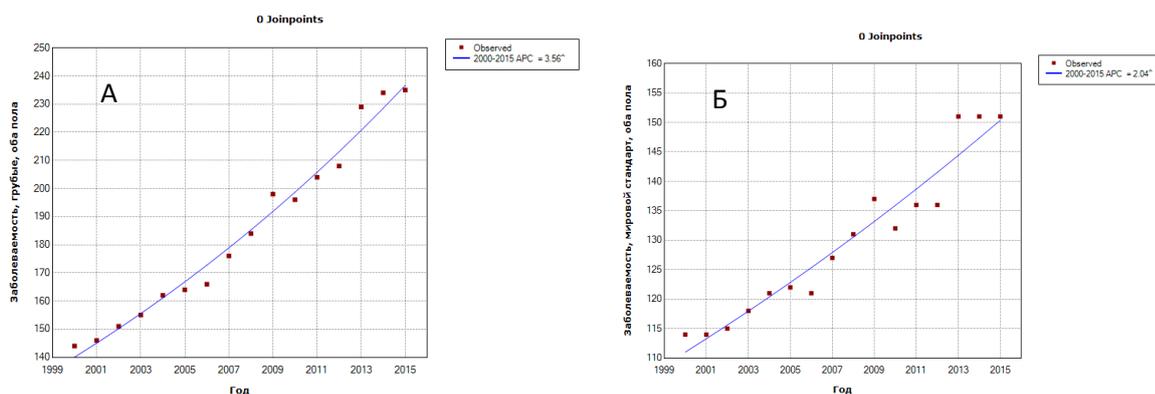


Рисунок 1. Динамика грубых (А) и стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) (Б) показателей заболеваемости РПК в 2000-2015 гг., данные АОКР (оба пола). Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Это может быть объяснено существенно большей долей населения старшего возраста в АО по сравнению с мировой популяцией.

С 2000 по 2015 гг. СВП заболеваемости РПК значительно возросли у мужчин с 14,9 до 18,6 на 100000 населения, соответственно. Стандартизованные показатели заболеваемости женского населения в течение исследуемого периода были относительно стабильны, варьируя с 10,1 до 11,8 на 100000 населения, соответственно (рис. 2).

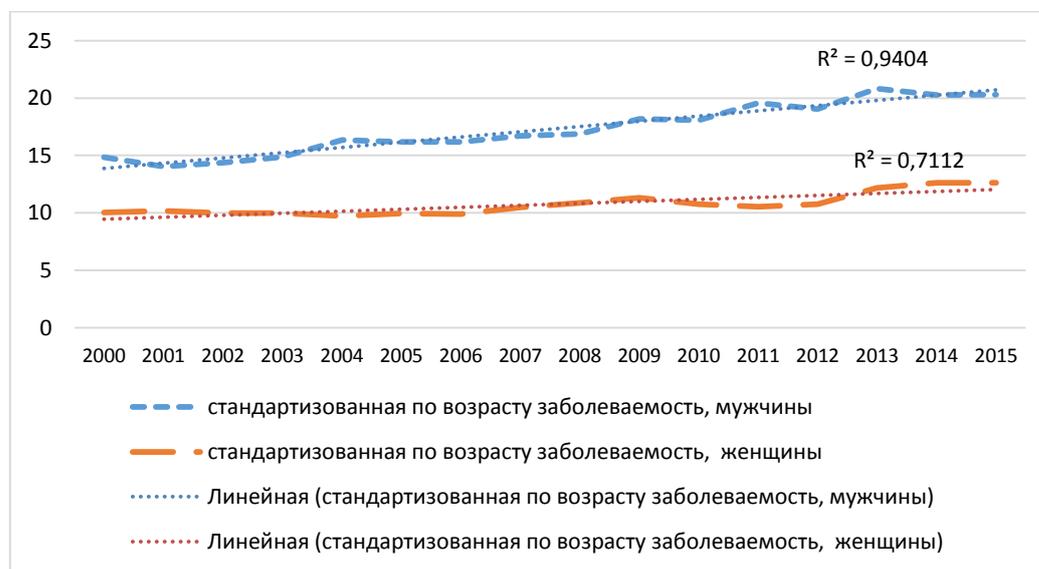


Рисунок 2. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей заболеваемости при РПК у мужчин и женщин в 2000-2015 гг., данные АОКР.

При этом тренд мужской заболеваемости (СПВ) стабильно возрастал на 2,7% (95% ДИ 2,3-3,0) в год, $p < 0,0001$. Стандартизованный показатель женской заболеваемости РПК, после периода незначительного роста на 0,8% в год в период между 2000 и 2010 годами, статистически значимо возрастал в 2011-2015 гг. на 4,6% (95% ДИ 0,8-8,6%) в год, $p < 0,0001$ (рис. 3).

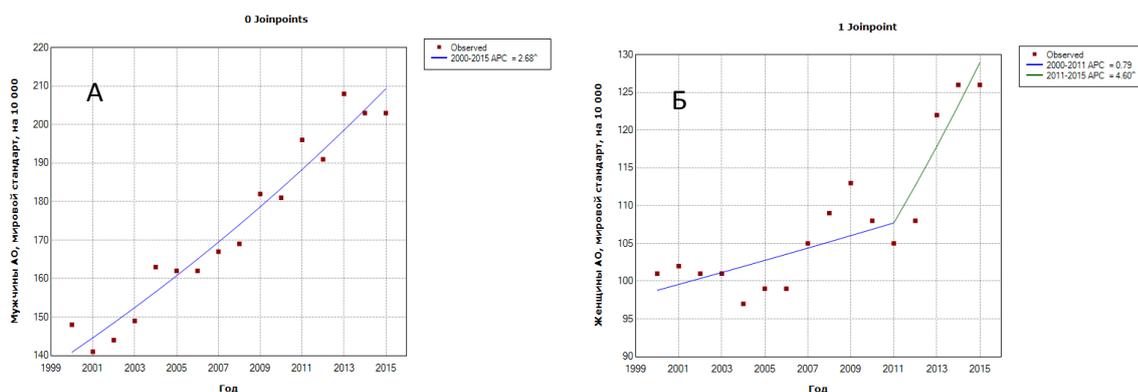


Рисунок 3. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости РПК у мужчин (А) и женщин (Б) в 2000-2015 гг., данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости возросли с 9,3 до 11,8 и с 15,1 до 18,7 на 100 000 населения у жителей городской и сельской местности с 2000 по 2015 гг., соответственно. Возрастающие тренды заболеваемости жителей города и села изменялись. У городского населения период незначительного роста на 0,6% в год с 2000 по 2004 годы сменился на статистически значимый на 2,8% (95% ДИ 2,0 – 3,6%) в год, $p < 0,0001$ с 2005 по 2015 годы. Заболеваемость сельского населения достоверно, на 3,6% ежегодно (95% ДИ 0,9-6,4%), $p < 0,0001$, возрастала с 2000 по 2004 годы и на 5,3% в год (95% ДИ 0,9-9,9%), $p < 0,0001$ с 2012 по 2015 годы.

При форсированном выборе двух точек сопряжения в регрессионной модели для всей популяции больных РПК доля 1 стадии ежегодно возрастала на 5,5% (95% ДИ 0-11%, $p < 0,001$) с 2000 по 2006 гг., после этого были периоды недостоверного снижения (с 2007 по 2011 гг.) на 7,0% и повышения (с 2012 по 2015 гг.) на 6,7% пропорции 1 стадии, примерно совпадающие с периодами после введения Национального проекта «Здоровье» и Диспансеризации, соответственно.

Наиболее высокие СВП заболеваемости были зарегистрированы при локализации опухоли в прямой кишке (С20.9) – 9,9 и 12,1 на 100000 населения в 2000 и 2015 гг., соответственно. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости опухолями ректосигмоидного соединения (С19.9) были значительно ниже и также возрастали с 1,0 до 2,5 на 100000 населения. Уровни заболеваемости злокачественными опухолями анального канала (С21.0-8) в анализируемый период были стабильны и варьировали с 0,51 до 0,36 на 100 000 (рис. 4).

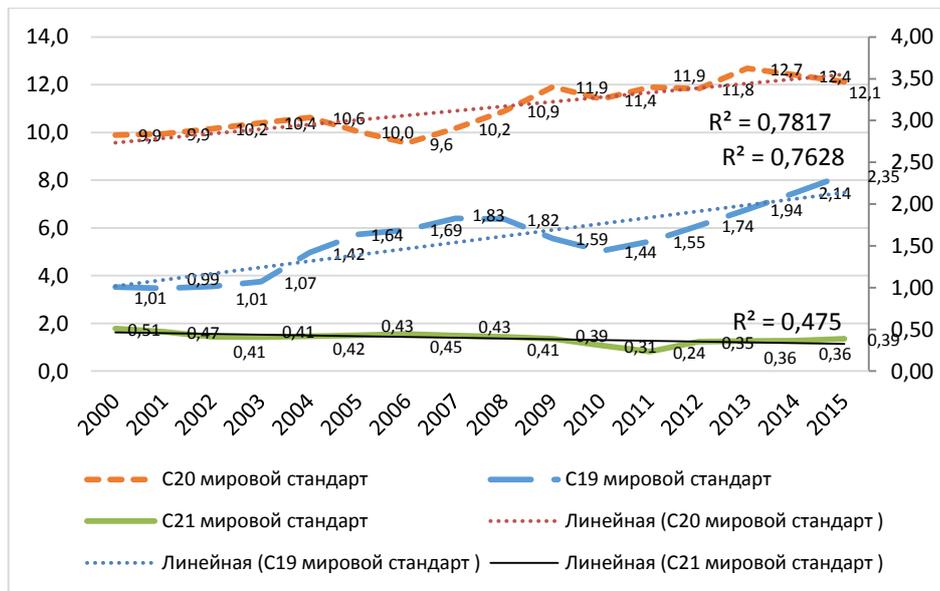


Рисунок 4. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК в зависимости от локализации (С19.9, С20.9, С21.0-8), Архангельская область, 2000-2015 гг.

Наиболее частым и преобладающим гистологическим вариантом опухоли ректосигмоидного отдела толстого кишечника и прямой кишки (С19.9-С20.9) является аденокарцинома, доля которой в течение анализируемого периода варьировала слабо. Доля низкодифференцированных опухолей (Grade 3) составляла, в среднем, 3% и оставалась стабильной на протяжении анализируемого периода (рис. 5).

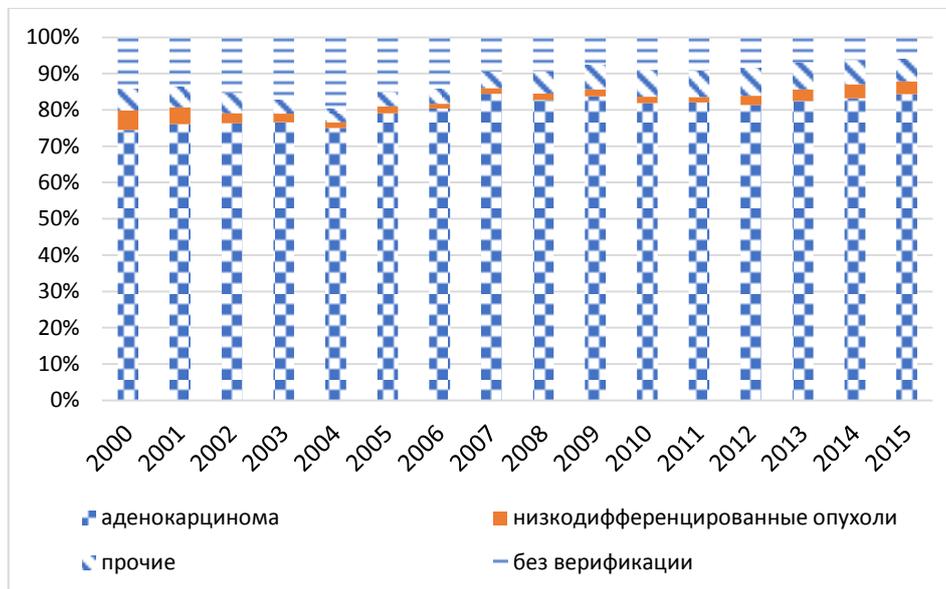


Рисунок 5. Динамика пропорции гистологических вариантов РПК (С19.9, С20.9), Архангельская область, 2000-2015 гг.

Соотношение показателей смертности и заболеваемости характеризуется индексом достоверности учета (ИДУ), который является интегральным показателем организации онкологической помощи. Индекс достоверности учета для опухолей прямой кишки (С20.9), за

периоды с 2008 по 2011 гг. и 2012-2015 гг. не изменился и составил 0,78 и 0,77, соответственно, что может свидетельствовать о неэффективности Национальных мероприятий по модернизации системы здравоохранения. По данным проекта GLOBOCAN, ИДУ для колоректального рака за 2012 год в США составил 0,36, что говорит о высокой эффективности колоноскопического скрининга, проводимого в США на популяционном уровне.

При планировании ресурсов здравоохранения для диагностики и лечения онкологических заболеваний крайне важным является прогнозирование количества новых случаев данной патологии.

В табл. 1 представлен прогноз и фактические показатели СВП заболеваемости РПК в Архангельской области на основе динамических рядов заболеваемости с 2000 по 2015 гг.

Таблица 1.

Прогноз показателей стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК в Архангельской области на основе динамических рядов заболеваемости 2000-2015 гг. и их фактическое значение в 2016-2018 гг. (данные АОКР)

Показатель	Прогноз			
		2016	2017	2018
Абсолютные значения, число заболевших, оба пола	Прогноз	268	273	279
	Верхняя граница доверительного интервала	327	361	395
	Нижняя граница доверительного интервала	219	206	196
	Фактическое значение	282	304	320
Заболеваемость, грубые показатели оба пола	Прогноз	24,0	24,5	25,3
	Верхняя граница доверительного интервала	24,8	25,8	26,6
	Нижняя граница доверительного интервала	23,1	23,3	23,8
	Фактическое значение	24,9	27,1	28,8
Заболеваемость, стандартизованные показатели оба пола	Прогноз	15,2	15,3	15,4
	Верхняя граница доверительного интервала	16,4	16,8	17,2
	Нижняя граница доверительного интервала	14,1	13,9	13,8
	Фактическое значение	13,9	14,5	15,1
Заболеваемость, стандартизованные показатели, мужчины	Прогноз	21,2	21,7	22,2
	Верхняя граница доверительного интервала	24,4	25,7	27,0
	Нижняя граница доверительного интервала	18,5	18,4	18,3
	Фактическое значение	19,4	20,7	20,5
Заболеваемость, стандартизованные показатели, женщины	Прогноз	13,0	13,2	13,4
	Верхняя граница доверительного интервала	14,8	15,5	16,2

	Нижняя граница доверительного интервала	11,4	11,2	11,1
	Фактическое значение	10,7	11,6	12,2
Заболеваемость, стандартизованные показатели, городское население	Прогноз	12,9	13,2	13,5
	Верхняя граница доверительного интервала	14,6	15,4	16,1
	Нижняя граница доверительного интервала	11,4	11,3	11,3
	Фактическое значение	11,2	11,9	12,9
Заболеваемость, стандартизованные показатели, сельское население	Прогноз	20,6	21,0	21,4
	Верхняя граница доверительного интервала	23,0	24,0	24,8
	Нижняя граница доверительного интервала	18,5	18,4	18,5
	Фактическое значение	18,1	19,8	19,6

Прогнозные значения абсолютного числа заболевших и скорректированной по возрасту заболеваемости РПК во всех группах населения при последующем сравнении с фактическими цифрами в целом находились в пределах доверительного интервала предсказания. Фактические грубые показатели заболеваемости оказались выше предсказанных.

Показатель 5-летней выживаемости при РПК в АО составил 32%, что согласуется с российскими показателями (31%) в исследовании CONCORD 3, значительно ниже, чем в развитых странах (рис. 6).

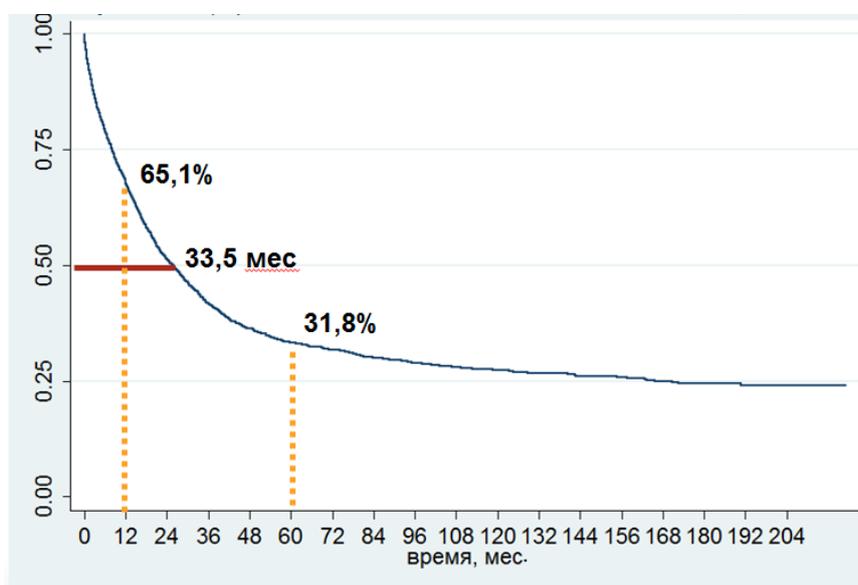


Рисунок 6. Опухолеспецифическая выживаемость больных раком прямой кишки в АО в 2000-2017 гг.

Показатели пятилетней ОСВ городского населения АО (33%, 95% ДИ 31,0 – 35,1) выше, чем у жителей сельской местности (29,8%, 95% ДИ 27,5 – 32,4). Показатель пятилетней ОСВ статистически значимо выше среди женского населения (33,8%, 95% ДИ 31,6 – 35,9), чем мужского (29,6%, 95% ДИ 27,4 – 31,8). Наиболее высокие показатели 5-летней ОСВ наблюдаются в младших возрастных группах, с увеличением возраста показатели ОСВ

статистически значимо снижаются. В свою очередь, показатели относительной 5-летней ОСВ на территориях СЗФО среди мужского и женского населения варьировали в пределах 35,2-52,7% и 37,0-54,3%, соответственно.

Выявлена обратная зависимость между стадией РПК и показателями выживаемости. При I стадии пятилетняя ОСВ составляет 69,2% (95% ДИ 64,8 – 73,2), при IV стадии – 4,2% (95% ДИ 2,8 – 5,9), при неизвестной стадии – 18,2% (95% ДИ 13,0 – 23,9). Показатели пятилетней ОСВ при II и III стадиях составили 33,8% (95% ДИ 31,5 – 36,1%) и 35,1% (95% ДИ 30,0 – 40,3%). При этом у больных, получавших хирургическое и комбинированное лечение, различия выживаемости при II и III стадиях РПК были статистически значимы - (70,9 (95% ДИ 56,1-95,0) мес. против 43,3 (95% ДИ 32,3-67,2) мес. В отсутствие хирургического стадирования показатели выживаемости при II и III стадиях не различались – 22,6 (95% ДИ 20,8-24,7) мес. против 22,0 (95% ДИ 16,5-28,4) мес., соответственно. Показатели пятилетней ОСВ составили: 51,3 (95% ДИ 47 – 55,4), 51,8% (95% ДИ 48,2 – 55,2), 25,6 (95% ДИ 22,4 – 28,9), 16,5 % (95% ДИ 14,6 -18,5) после хирургического, комбинированного, паллиативного лечения и при отсутствии данных о лечении, соответственно.

Установлено статистически значимое улучшение показателей пятилетней ОСВ при РПК с 27,8% в 2000-2006 гг. до 32,0% в 2007-2012 гг., после внедрения Национального проекта «Здоровье» и 37,4% в 2013-2017 гг., во время действия ДОГВН, обусловленное, главным образом, расширением использования потенциально куративных хирургического и комбинированного лечения (рис. 7).

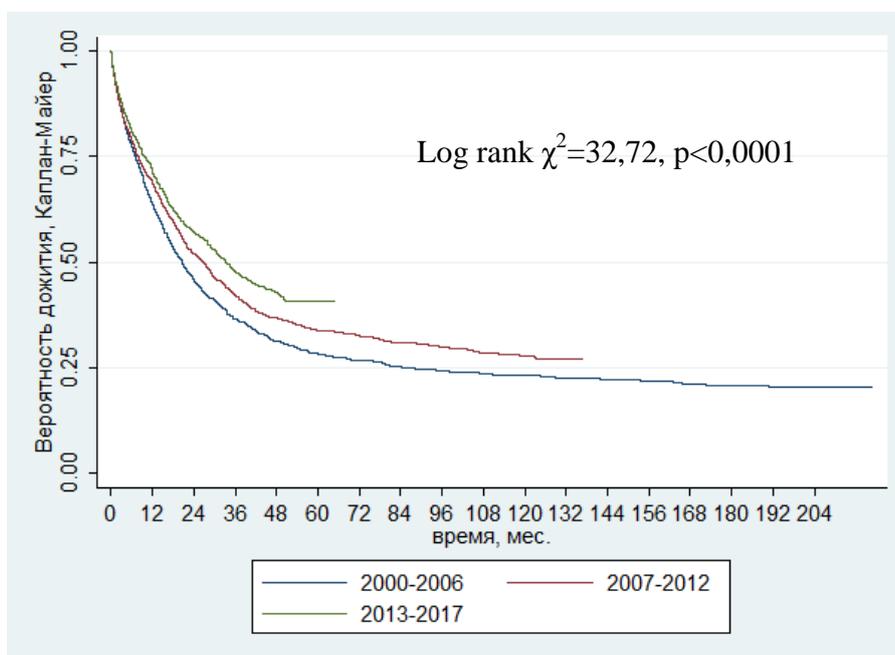


Рисунок 7. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов с РПК в АО в 2000-2017 гг. в зависимости от периода лечения.

Окончательная множественная регрессионная модель ОСВ со всеми учтенными

эпидемиологическими факторами представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Факторы прогноза опухолеспецифической выживаемости больных РПК в АО в 2000-2017 гг.:
множественная модель пропорциональных рисков Кокса.

Факторы прогноза		Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	P	95% ДИ	ОР	P	95% ДИ
Период лечения	2000-2006	1			1		
	2007-2012	0,86	0,001	0,79-0,95	0,94	0,209	0,86-1,03
	2013-2017	0,74	<0,001	0,67-0,82	0,84	0,001	0,75-0,93
Стадия	1	1			1		
	2	2,90	<0,001	2,47 – 3,4	2,61	<0,001	2,23 – 3,07
	3	2,87	<0,001	2,4 – 3,5	3,13	<0,001	2,58 – 3,80
	4	10,9	<0,001	9,2 – 13,1	10,03	<0,001	8,45-11,90
	нет данных	4,6	<0,001	3,6 – 5,9	3,07	<0,001	2,37 – 3,97
Пол	женщины	1					
	мужчины	1,11	0,007	1,03 – 1,2	1,07	0,105	0,99-1,16
Возраст, лет	18-49	1			1		
	50-59	0,92	0,339	0,78 – 1,09	1,06	0,466	0,90 – 1,24
	60-69	1,22	0,011	1,05 – 1,42	1,35	<0,001	1,16 – 1,58
	70-79	1,43	<0,001	1,22-1,65	1,49	<0,001	1,28 – 1,75
	старше 80	1,83	<0,001	1,52– 2,2	1,75	<0,001	1,44 – 2,13
Место жительства	село	1			1		
	город	0,85	<0,001	0,79 – 0,92	0,88	0,003	0,82 – 0,96
Вид лечения	хирургическое	1			1		
	комбинированное	0,87	0,052	0,75 – 1,001	0,84	0,023	0,73-0,98
	специальное паллиативное	1,49	<0,001	1,30 – 1,70	1,26	0,001	1,1 – 1,45
	симптоматическое	2,72	<0,001	2,4 – 3,08	2,07	<0,001	1,82 – 2,36

После коррекции на другие факторы остались значимыми различия в выживаемости между периодами 2000-2006 и 2013-2017 (ОР 0,84, 95% ДИ 0,75 – 0,93). Значимое независимое влияние на прогноз ОСВ оказали стадия (ОР 2,6; 3,1; 10,0 и 3,1 для II, III, IV и неопределенной стадии, соответственно), возраст (ОР 1,35, 1,49 и 1,75 для возрастных групп 60-69, 70-79 и старше 80 лет, в сравнении с больными моложе 50 лет, соответственно), место жительства (ОР 0,88 для городского населения в сравнении с сельским) и вид лечения (ОР 0,84, 1,26 и 2,07 в группах комбинированного, специального паллиативного и симптоматического лечения).

Таким образом, в настоящем исследовании дана популяционная эпидемиологическая оценка эпидемиологии и выживаемости при раке прямой кишки в Архангельской области по данным Архангельского областного канцер-регистра в сравнении с Российскими, мировыми показателями, а также данными по СЗФО. Основные его итоги могут быть представлены в форме выводов и практических рекомендаций.

Выводы

1. В течение анализируемого периода в Архангельской области отмечен рост грубых (ежегодный прирост 3,6 (95% ДИ 3,3-3,8), $p < 0,0001$) и стандартизованных по возрасту (ежегодный прирост 2% (95% ДИ 1,8 – 2,3%), $p < 0,0001$) показателей заболеваемости раком прямой кишки, в целом совпадающий с трендами в Северо-Западном федеральном округе и России. Стандартизованные показатели заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области в 2000-2015 гг. возрастали у мужского (с 14,9 до 18,6 на 100 000), женского (с 10,1 до 11,8 на 100 000) городского (с 9,3 до 11,8), сельского (с 15,1 до 18,7 на 100 000) населения, для опухолей ректосигмоидного отдела (с 1,0 до 2,5 на 100 000), собственно прямой кишки (с 9,9 до 12,1 на 100 000), но не для рака анального канала (с 0,51 до 0,36 на 100 000).

2. После введения диспансеризации населения возрастали тренды стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости раком прямой кишки у женского (ежегодный прирост 0,8% в 2000-2010 г., $p > 0,05$; 4,6% (95% ДИ 0,8-8,6%) в год, $p < 0,0001$ в 2011-2015 г.) и сельского (ежегодный прирост 3,6% (95% ДИ 0,9-6,4%) в 2000-2004 г., $p < 0,0001$; 5,3% в год (95% ДИ 0,9-9,9%) в 2012-2015 г., $p < 0,0001$) населения, но не у мужского, городского населения и во всей анализируемой когорте.

3. Основным фактором прироста смертности при раке прямой кишки является возраст: грубые показатели смертности в Архангельской области с 2005 по 2015 гг. увеличились с 13,9 до 20,1 на 100 000, стандартизованные по возрасту показатели смертности были относительно стабильны и варьировали от 10,0 до 12,2 на 100 000 населения, соответственно. Вариации стандартизованных по возрасту показателей смертности в различных группах населения (мужчины/женщины, сельское/городское и др.) строго отражают вариации заболеваемости.

4. Краткосрочное прогнозирование с помощью модели ARIMA в целом совпадает с фактическими значениями стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости раком прямой кишки мужского, женского, городского, сельского населения (до 22,2, 13,4, 13,5, 21,4 сравнительно с 20,5, 12,2, 12,9, 19,6 на 100 000 населения, соответственно) в 2018 году.

5. Пятилетняя относительная выживаемость в Архангельской области в 2006-2010 гг. составила 29,6% и 33,8% у мужского и женского населения, что значительно ниже соответствующих показателей на территориях Северо-Западного федерального округа, варьировавших в пределах 35,2-52,7% и 37,0-54,3%, соответственно, что может свидетельствовать о существенных различиях в качестве данных территориальных регистров.

6. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость больных раком прямой кишки в 2000-2006, 2007-2012 и 2013-2017 гг. составила 27,8% (95% ДИ 25,4-30,2%), 32,0% (95% ДИ 29,5-34,5%), 37,4% (95% ДИ 33,7-41,1%). Улучшение выживаемости больных раком прямой кишки связано с расширением показаний и совершенствованием методов специального

противоопухолевого лечения в рамках Национальных проектов, а не благоприятным изменением стадийной структуры, ожидавшейся после введения диспансеризации населения.

7. Независимыми эпидемиологическими факторами прогноза выживаемости больных раком прямой кишки являются стадия (ОР 2,6, 3,1, 10,0 и 3,1 при II, III, IV и неизвестной стадии сравнительно с I стадией), возраст (ОР 1,35, 1,49, 1,75 для возрастных групп 60-69, 70-79 и 80+ лет сравнительно с больными моложе 50 лет), место жительства (ОР 0,88 для городского населения сравнительно с сельским) и метод лечения (ОР 0,84, 1,26 и 2,07 для комбинированного, специального паллиативного и симптоматического лечения сравнительно с хирургическим).

Практические рекомендации

1. Более высокие уровни стандартизованной по возрасту заболеваемости мужского (18,6 против 11,8 на 100 000 населения у женщин) и сельского (18,7 против 11,8 на 100 000 населения у жителей городских местностей) населения делают необходимым поиск конкретных факторов риска и проведение целевых мероприятий, направленных на профилактику рака прямой кишки у этих групп населения.

2. Доля опухолей низкой дифференцировки (перстневидно-клеточного, слизистого рака, аденокарциномы G3) за время анализа была стабильной и значительно ниже, чем в других эпидемиологических исследованиях, составив 3%, что предрасполагает к плановому пересмотру гистологических препаратов в гистологической лаборатории Архангельского клинического онкологического диспансера.

3. Доля больных раком прямой кишки 2 и 3 стадии в эпидемиологическом анализе составила 50% и 9%, что, учитывая идентичную выживаемость 33,8% и 35,1% соответственно, дает основание полагать, что при эпидемиологическом анализе возможна недооценка истинной распространенности 2 стадии. Для улучшения стадирования больных раком прямой кишки необходимо внедрение современных методов неинвазивной диагностики (МРТ, КТ с контрастированием) и обоснованно более частое применение хирургического стадирования.

4. Зарегистрировано снижение доли I стадии рака прямой кишки в АО на 7% ежегодно после введения Национального проекта «Здоровье» и затем статистически незначимое увеличение этой доли на 6,7% в период после введения диспансеризации, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии, но недостаточной эффективности анализа кала на скрытую кровь в рамках диспансеризации населения. Необходим анализ возможности внедрения в число скрининговых мероприятий эндоскопических методов диагностики.

5. Регрессионные коэффициенты, описывающие риск смерти больных раком прямой кишки при неизвестной стадии, были выше таковых при 4 стадии, что может свидетельствовать о значительной доле «медицинских туристов» среди неучтенных, получивших специальное

противоопухолевое лечение в других медицинских учреждениях. Это делает необходимым создание единой для всех ведомств системы учета онкологических больных.

6. Возрастающие тренды заболеваемости раком прямой кишки в АО не претерпели изменения после введения ДОГВН у мужского и городского населения, что предполагает усиление адресной организации скрининга в рамках программы для этих групп населения.

7. Показатели 5-летней относительной выживаемости, рассчитанные в программе «Популяционный раковый регистр» Новел СПб, варьируют в широких пределах (от 16,5-17,4% в Челябинской до 52,7-54,3 в Вологодской области у мужчин и женщин, соответственно), что, учитывая примерно одинаковый уровень организации диагностики и лечения в этих территориях, делает необходимыми тщательную проверку качества данных регистров и повторный расчет этого показателя.

Список сокращений

АО – Архангельская область

АОКР - Архангельский областной канцер-регистр

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДОГВН – диспансеризация определенных групп взрослого населения

ИДУ - индекс достоверности учета

КРР – колоректальный рак

МАИР - Международная ассоциация по исследованию рака

МНИОИ - Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

ОР - отношение рисков

ОСВ - опухолеспецифическая выживаемость

РПК – рак прямой кишки

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ

СВП – стандартизованные по возрасту показатели

Список публикаций

1. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Эпидемиология рака прямой кишки в Архангельской области за 2000-2010 гг. // Бюллетень СГМУ №1. – Архангельск. –2013. - С. 28-29.

2. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Характеристика выживаемости больных раком прямой кишки: обзор литературы и данные канцер-регистра Архангельской области. // Бюллетень СГМУ, №1. – Архангельск. – 2014. –С. 49.

3. Дубовиченко Д. М., Ворошилов Ю. А., Вальков М. Ю. Возраст, как фактор прогноза выживаемости больных раком прямой кишки: результаты популяционного анализа. // Материалы Российского молодежного медицинского форума студентов и молодых ученых "Великая победа". – Казань. - 2015. – С.317-318
4. Дубовиченко Д. М., Ворошилов Ю. А., Вальков М. Ю. Лучевая терапия при операбельном раке прямой кишки: популяционный анализ выживаемости по данным канцер-регистра Архангельской области. // Материалы Невского радиологического форума. – Санкт-Петербург, 2015. –С. 204-6.
5. Дубовиченко Д.М., Ворошилов Ю.А., Вальков М.Ю. Динамика доли I и IV стадии в структуре заболеваемости раком прямой кишки в 2000–2013 гг.: популяционный анализ по данным канцер-регистра Архангельской области. // Материалы Петербургского онкологического форума «Белые ночи». СПб, 2015. –С. 390-91.
6. Dubovichenko DM, Valkova LE, Grjibovski AM, Levit ML, Izmailov TR, Korotov DS, Valkov MY Assessment of the effect of the National Project "Health" on survival among patients with rectal cancer in the Arkhangelsk Region, Northwest Russia // Int. J. Epidemiol. – 2014. - Dec 43 (Suppl 2). – P.121-122.
7. Dubovichenko D., Valkov M. Radiation therapy in resectable rectal cancer: population-based analysis of adherence to standards and survival by the data of Arkhangelsk Regional Cancer Registry. // Eur. J. Cancer. - 2015. –V. 51. –S3, –P. 146.
8. Dubovichenko D, Valkov M. Progression risk after sphincter-preserving operations in rectal cancer: a registry-based study from Arkhangelsk, Northwest Russia. // Materials of NAACCR (North American Association of Central Cancer Registries), Conference, 2016, - P.93.
9. Дубовиченко Д.М., Коротов Д.С., Вальков М.Ю. Популяционная оценка влияния введения Национального проекта в области здравоохранения: динамика стадийной структуры, заболеваемости и выживаемости при раке прямой кишки в Архангельской области. // Материалы Второго Петербургского онкологического форума «Белые ночи». СПб, 2016. –С. 447-48.
10. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Лучевая терапия при операбельном раке прямой кишки: популяционный анализ выживаемости по данным канцер - регистра Архангельской области. // Материалы научно-практической конференции ГБУ АО АКОД: «Оптимизация лечебно-диагностической тактики при онкологических заболеваниях», Архангельск, 2016. – С.68-71.
11. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Эффективность диспансеризации в Российской Федерации на модели рака прямой кишки (РПК): популяционный анализ по данным канцер-

регистра Архангельской области (АОКР). // Евразийский онкологический журнал. Том 4, №2. Минск, 2016. – С. 97-98.

12. Dubovichenko D, Valkov M. Histological subtype of rectal cancer influences survival independently of stage and treatment method: a population-based analysis from Arkhangelsk region, North-Western Russia. // Materials of IACR (International association of cancer registries) 38th annual meeting – Marrakech, Morocco (19-21 Oct. 2016).

13. Dubovichenko D, Valkov M. Age as a predictor factor of survival in rectal cancer patients: population-based study by the data of Arkhangelsk Regional Cancer Registry // Materials of World Cancer Congress, Paris, France (31.10. – 03.11.2016)

14. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Динамика доли и выживаемость больных раком прямой кишки с регионарными метастазами в 2000-2015 гг.: популяционный анализ по данным архангельского областного канцер-регистра. // Материалы Третьего Петербургского онкологического форума «Белые ночи». – СПб. - 2017. – С. 140.

15. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Панкратьева А.Ю. Популяционная оценка динамики заболеваемости и стадийной структуры рака прямой кишки в условиях реализации мероприятий Национального проекта «Здоровье» и диспансеризации определенных групп взрослого населения в Архангельской области (итоги предварительного исследования). // Исследования и практика в медицине. – 2017.- 4(3). – С. 23-32.

16. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю. Динамика заболеваемости и смертности при раке прямой кишки в 2000-2015 годах в Архангельской области по данным областного канцер – регистра. // Экология человека. – 2018. – 5. – С. 57-64.

17. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Шельгин К.В. Заболеваемость раком прямой кишки в Архангельской области: тренды и краткосрочный прогноз (по данным областного канцер-регистра). // Сибирский онкологический журнал». – 2018. - 17 (5). – С. 5–13.

18. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Мерабишвили В.М., Карпунов А.А., Валькова Л.Е., Панкратьева А.Ю. Влияние национальных проектов в области онкологии на выживаемость больных раком прямой кишки: популяционный анализ.// Исследования и практика в медицине. – 2019. - 6(1). – С. 10-20.