

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Дубовиченко Дарья Михайловна

Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки
(заболеваемость, смертность, выживаемость)

по данным канцер-регистров субъектов
Северо-Западного Федерального округа

Специальности:

14.01.12 - онкология

14.02.03 - общественное здоровье и здравоохранение

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор М.Ю. Вальков

доктор медицинских наук, профессор В.М. Мерабишвили

Архангельск – 2019

Оглавление

	Страница
Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Эпидемиология рака прямой кишки: заболеваемость, смертность, выживаемость	14
1.1. Канцер-регистры	16
1.2. Заболеваемость и смертность	18
1.2.1. Глобальные проекты по оценке заболеваемости и смертности	18
1.2.2. Заболеваемость и смертность от рака прямой кишки в мире	19
1.2.3. Заболеваемость и смертность при раке прямой кишки в России	21
1.2.4. Эпидемиологические модели заболеваемости и смертности при колоректальном раке	23
1.2.5. Изменения уровней заболеваемости и смертности с течением времени	24
1.3. Популяционная оценка выживаемости при раке прямой кишки	27
1.4. Факторы прогноза выживаемости при раке прямой кишки	32
Глава 2. Материалы и методы	35
2.1. Формирование базы данных для анализа	35
2.1.1. Характеристика и ход выборки для анализа заболеваемости, смертности, проведения краткосрочного прогноза заболеваемости	35
2.1.2. Характеристика и ход выборки для анализа выживаемости	37
2.2. Методы оценки эпидемиологических показателей	39

2.2.1 Методы оценки заболеваемости и смертности	39
2.2.2. Методы анализа временных рядов и прогнозирования	40
2.2.3. Методы анализа выживаемости	40
Глава 3. Динамика заболеваемости и смертности при раке прямой кишки в 2000-2015 годах в Архангельской области (по данным областного канцер-регистра)	42
Глава 4. Тренды и краткосрочный прогноз заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области (по данным областного канцер-регистра)	60
Глава 5. Влияние Национальных проектов в области онкологии на выживаемость больных раком прямой кишки: популяционный анализ	67
Заключение (обсуждение результатов)	77
Выводы	93
Практические рекомендации	95
Список литературы	97

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

Введение

Актуальность проблемы

Рак прямой кишки является одной из основных причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Вместе с раком ободочной кишки, рак прямой кишки является третьей по частоте злокачественной опухолью в мире после рака легкого и молочной железы. На долю колоректального рака приходится более 9% всех случаев онкологической заболеваемости [56].

Распространенность рака прямой кишки среди мужчин и женщин примерно одинакова (9% всех случаев рака у мужчин и 10 % у женщин), ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев заболевания. Анализ мировой динамики заболеваемости раком прямой кишки позволяет заключить, что она, как и в случаях с распространенностью, широко варьирует [64]. Более 63% всех случаев рака прямой кишки приходится на развитые страны. В экономически неразвитых странах Африки и Азии заболеваемость раком прямой кишки составляет 5-8 случаев на 100000 населения, в то время как в Западной Европе и США она достигает 40 на 100000 населения [91].

Значительно варьируют и показатели смертности. По оценкам, во всем мире ежегодно регистрируется около 394 000 случаев смерти от рака ободочной кишки, что делает рак прямой кишки четвертой по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний. В то время как в Северной Америке, Новой Зеландии, Австралии и Западной Европе смертность от рака прямой кишки среди мужчин и женщин значительно сократилась, в некоторых странах Восточной Европы, наоборот, отмечена тенденция к увеличению показателей смертности на 5-15% каждые 5 лет [93].

В России рак прямой кишки находится на третьем месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта и на седьмом в общей структуре онкологической заболеваемости. Средний возраст больных раком прямой кишки в РФ в 2016 г. составил 66,6 лет. Мужчины заболевают РПК в 1,5 раза чаще, чем женщины.

Среди заболевших злокачественными новообразованиями мужчин в 2016 г. РПК составляет 5,3%, прочно занимая 5-е место после рака легкого (17,6%), предстательной железы (14,0%), кожи (10,1%) и желудка (7,8%). Среди заболевших женщин – 4,5%, соответственно, вслед за раком молочной железы (21,0%) и кожи (14,4%) [17].

Еще одним важным показателем, характеризующим общую организацию диагностики и лечения рака прямой кишки, является выживаемость [73]. В России доступны только клинические анализы выживаемости при раке прямой кишки [4, 13], публикации об эпидемиологическом анализе выживаемости при РПК носят единичный характер и, как правило, не содержат детализированного анализа факторов прогноза [29-34].

Публикуемые в ежегодных справочниках данные о заболеваемости и смертности от рака прямой кишки основаны на обобщенных сведениях об этом и других злокачественных новообразованиях, собираемых в соответствии с формой государственной отчетности №7. В этих сборниках присутствует отдельный учет по полу и возрасту. Но такие данные не позволяют осуществлять углубленный анализ динамики и структуры указанных эпидемиологических показателей с использованием других важных факторов, определяющих прогноз – гистологического варианта, стадии, места проживания. Подобные анализы заболеваемости, смертности, а также выживаемости возможны на основе популяционных данных раковых (канцер) регистров – систем электронных записей, прослеживающих судьбу больных со злокачественными новообразованиями с момента установления диагноза до смерти на определенной территории. Канцер-регистр Архангельской области основан в 1994 г. и неоднократно проходил международные аудиты, подтвердившие качество его данных. Регистрация онкологических больных в раковых регистрах субъектов Северо-Запада России проводится с начала 2000 годов [6].

Таким образом очевидно, что в России рак прямой кишки является важной проблемой, что обуславливает актуальность эпидемиологического исследования

рака прямой кишки и анализа факторов, влияющих на эпидемиологические показатели.

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.

Из поставленной перед исследованием цели вытекают следующие **задачи**:

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.

Новизна исследования

Проведён детализированный популяционный анализ заболеваемости, смертности, выживаемости больных раком прямой кишки 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 раком прямой кишки, 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 раком прямой кишки 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 раке прямой кишки. 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

Эпидемиологическая характеристика рака прямой кишки 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.

Внедрение в практику

Использованные в исследовании методы оценки заболеваемости, смертности, выживаемости, построения прогноза могут быть применены в других регионах, располагающих действующими популяционными раковыми регистрами. По итогам работы планируется издание методических рекомендаций, данные исследования планируется использовать в качестве фрагмента монографии.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии Северного государственного

медицинского университета (г. Архангельск) для преподавания студентам лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, а также врачам, обучающимся на факультете повышения квалификации по специальности онкология.

Методология и методы исследования

Для оценки показателей заболеваемости и смертности (грубые, стандартизованные по мировому стандарту ВОЗ) проведен глубокий ретроспективный статистический анализ на основе индивидуальных данных больных раком прямой кишки в разрезе по полу, возрасту, гистологическому варианту, стадии за период с 2000 по 2015 гг. по данным Архангельского областного канцер-регистра 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 рака прямой кишки 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 рака прямой кишки проводили с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Большое количество наблюдений, превышающее 3700 случаев для анализа заболеваемости и 4100 случаев для оценки выживаемости, обеспечивает высокий уровень достоверности полученных результатов.

Научные 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.

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.).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, 4 из них являются статьями в научных изданиях из списка ВАК, 14 – в материалах конференций, в том числе 5 – международных конгрессов.

По теме диссертационного исследования получен грант Министерства Здравоохранения Архангельской области («Грант молодому специалисту на реализацию проекта в области здравоохранения») от 14.06.2018 г.

Глава 1. Эпидемиология рака прямой кишки: заболеваемость, смертность, выживаемость

Рак прямой кишки – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом. Международная классификация болезней ВОЗ 10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 2007) версии кодирует РПК кодом C20, морфологическая кодировка содержится в Международной классификации болезней в онкологии ВОЗ 3 версии, первого пересмотра (International classification of diseases for oncology-3, version 1 ICD-O-3, version 1, 2011) [95]. Несмотря на довольно значительное разнообразие гистологических вариантов РПК, доминирующим морфологическим подтипом этого рака является аденокарцинома различной степени злокачественности, составляющая более 90% всех случаев. Редкими формами РПК являются опухоли плоскоклеточного строения, карциноиды, а также опухоли неэпителиального происхождения [42, 133].

Вместе с раком ободочной кишки РПК является второй по частоте причиной смерти от рака, а также находится на третьем месте в мире по распространенности после рака легкого и рака молочной железы (рис. 1.1, 1.2) [92, 115].

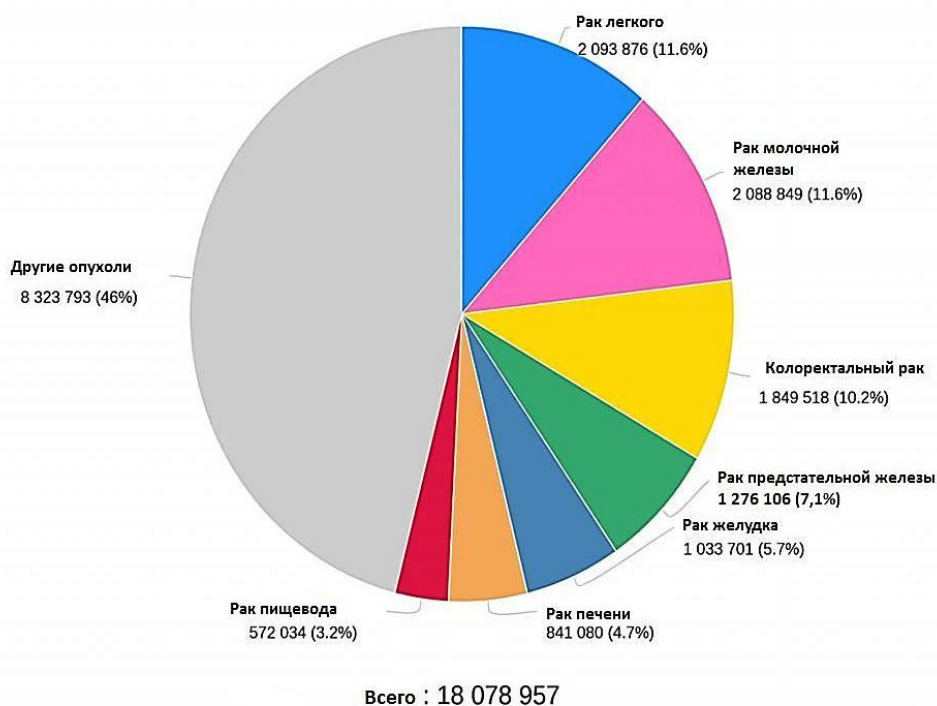


Рисунок 1.1. GLOBOCAN: Структура заболеваемости (число случаев) основными онкологическими заболеваниями в мире, 2018 г., оба пола.

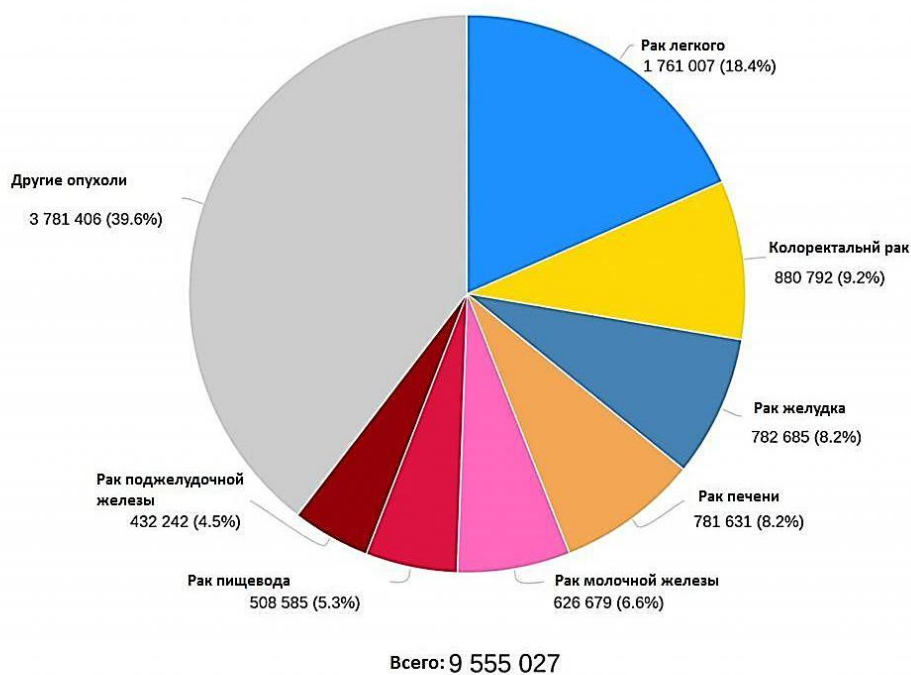


Рисунок 1.2. GLOBOCAN: Структура смертности (число случаев) от основных онкологических заболеваний в мире, 2018 г., оба пола.

Ежегодно в мире выявляется более 1 500 000 новых случаев колоректального рака, более того, согласно прогнозам, абсолютное число случаев РПК будет увеличиваться в течение как минимум двух следующих десятилетий в результате старения населения как развитых, так и развивающихся стран [16, 92, 145]. К 2030 г. количество случаев РПК может увеличиться, как минимум, на 60% [57]. В России сведения о заболеваемости и смертности при РПК, распределения по стадии и методу лечения ежегодно публикуются в сборниках, издаваемых МНИОИ им. П. А. Герцена [17, 18]. Обобщенные анализы относительной выживаемости в Северо-Западном регионе и некоторых других административных территориях России также представлены в монографиях и сборниках проф. В.М. Мерабишвили [29, 30, 31, 32, 33, 34]. При этом детализированные данные о динамике заболеваемости, смертности, выживаемости для отдельных групп больных РПК, а также факторы, влияющие на эти показатели на эпидемиологическом уровне, в России изучены мало.

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. 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.

1.1. Канцер-регистры

Сбор данных о заболеваемости РПК, как и другими злокачественными новообразованиями, в России проводится, главным образом, на основании анализа учётных статистических форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», где обобщенные неперсонализированные данные представляются для всего населения региона с разбивкой по полу, возрастным группам и месту проживания. Для расчета смертности используются

данные Росстата о распределении умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту (форма № 5) и среднегодовой численности населения административных территорий. Однако проведение эпидемиологического анализа, например, с учётом двух и более признаков, различных гистологических вариантов, локализации опухоли в пределах анатомической области – на основании вышеупомянутых статистических форм невозможен.

Корректная оценка бремени рака (англ. cancer burden) и эффективности его диагностики и лечения возможна с помощью регистрации и прослеживания случаев рака [38]. Существуют два типа раковых регистров: госпитальные и популяционные [64, 65, 120]. Госпитальные регистры учитывают онкологических больных в конкретном лечебном учреждении. Главной целью таких регистров является обеспечение доступной информации о больных со злокачественными опухолями, их лечении и исходах, что необходимо для оценки качества лечения в подразделениях больницы.

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. Электронная регистрация случаев рака в большинстве регионов России проводится примерно с 2000 года, но качество данных российских раковых регистров, за небольшими исключениями [55, 85, 142], не проверялось международными аудитами.

Популяционные раковые регистры собирают данные обо всех новых случаях злокачественных опухолей, которые выявлены в хорошо определенной территориально популяции, например, населении области или республики. В ряде государств, как правило, небольших по территории (в скандинавских странах, Корее, Эстонии и др.) работают национальные регистры. Раковые регистры играют ключевую роль в борьбе с раком. Их данные являются основным источником не только для эпидемиологических исследований, но и для

планирования и оценки медицинских услуг, профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний [6]. При наличии длительно и качественно собирающего данные регистра появляется возможность проводить многомерную статистическую оценку бремени рака на данной территории и обеспечивать контроль злокачественных новообразований. Эпидемиологическая оценка включает анализ заболеваемости, смертности, распространенности и выживаемости.

1.2. Заболеваемость и смертность

1.2.1. Глобальные проекты по оценке заболеваемости и смертности

GLOBOCAN. Проект GLOBOCAN является важной частью деятельности Международного агентства по изучению рака (МАИР) [91, 92]. Последний выпуск базы данных GLOBOCAN (сентябрь 2018 г.) включает точечную оценку уровней и профиля заболеваемости, смертности и распространенности 36 видов злокачественных новообразований в 185 странах мира. Эта оценка проводится как по наиболее надежным источникам – данным ракового регистра, которые еще и ранжируются по степени надежности сведений, так и косвенно, с расчетом предположительных уровней в сопоставлении с данными регистров из рядом расположенных стран с похожим уровнем жизни. В 2018 г. данные представлены отдельно для обоих полов и разделены на 18 возрастных групп. Результаты доступны на сайте МАИР (IARC Global Cancer Observatory) в разделе GCO CANCER TODAY.

Информация в базе данных GLOBOCAN основана на самых актуальных данных, доступных МАИР в сотрудничестве с международной ассоциацией раковых регистров, а также с Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [92].

CI5 Cancer incidence on five continents (Заболеваемость раком на пяти континентах) – старейший проект МАИР, реализуемый с 1966 г. На сегодняшний момент он насчитывает 11 выпусков. Общая цель CI5 заключается в

предоставлении сопоставимых данных об онкологической заболеваемости из как можно большего числа географических мест по всему миру. Традиционно каждые пять лет публикуется приложение, содержащее таблицы с количеством случаев рака по периодам, возрастной группе, полу, локализации и группам населения в отдельных странах. Соответствующие данные доступны на сайте CI5, где есть доступ к содержанию приложений с первого по десятый, а также ссылка на одиннадцатое приложение [72].

База данных «CI5plus» содержит обновленные ежегодные показатели заболеваемости раком в 123 отобранных популяциях из 107 раковых регистров, опубликованных в CI5 для 28 основных видов злокачественных новообразований за самый длинный период (до 2012 года). Он может быть использован для анализа временных трендов. Но, в связи с различиями и изменениями в практике регистрации и кодирования рака в течение столь длительного периода, интерпретация этих анализов должна быть осторожной.

Существует также отдельная база данных, содержащая информацию об онкологической смертности в отдельных странах с течением времени (**WHO cancer mortality database**) [147]. Исходные сведения помещаются туда из баз данных Национальных статистических организаций. Общая система базы данных смертности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) содержит преобразованные и/или перекодированные данные различной степени надежности, глубины (например, Новая Зеландия – с 1950 г., Китай – с 1987 г.) и охвата нозологий. Российские данные в этой системе прослеживаются с 1980 г., а с 1999 года нет отдельной публикации смертности от рака прямой и ободочной кишки. Интерпретация данных этой базы должна быть осторожной также в связи с различиями и изменениями в практике кодирования причин смерти, а также различиями в полноте их регистрации между странами.

1.2.2. Заболеваемость и смертность от РПК в мире

Для сравнения уровней заболеваемости между странами используются стандартизованные по возрасту показатели [57]. Это позволяет нивелировать

влияние различий возрастного распределения на этот показатель. По данным GLOBOCAN-2018, наиболее высокие стандартизованные по возрасту показатели (СВП) заболеваемости зарегистрированы в Австралии и Новой Зеландии, странах Западной и Северной Европы, Северной Америке, в то время как наименьший уровень заболеваемости РПК наблюдается в странах Азии, Центральной Америки и странах Африки [92]. Размах стандартизованных показателей между этими регионами составляет от 4-11 до 33-42 на 100000 населения [92, 115]. Главные причины столь значительных различий – недостаточная регистрация рака в странах с низким уровнем развития, а также существенно большая доля пожилых людей, имеющих в десятки раз более высокий риск заболеть РПК по сравнению с молодыми, в развитых странах. Кроме того, «западный» тип диеты также является предрасполагающим фактором. [24, 25, 86].

По данным литературы, внедрение скрининговых проектов в разных странах сопровождается первоначальным увеличением заболеваемости за счет выявления не только распространенных, но и вдобавок и бессимптомных, скрытых форм болезни [7, 21, 145]. В дальнейшем, при эффективном внедрении скрининга, наблюдается снижение заболеваемости за счет удаления предопухолевых заболеваний – полипов, а также снижение смертности и увеличение выживаемости больных за счет ранней диагностики КРР и большей пропорции излечимых ранних форм заболевания [67, 81, 106].

При существующих высоких показателях заболеваемости на уровне смертности влияют эффективность первичной профилактики, ранней диагностики и лечения РПК [40]. Например, смертность от РПК существенно снизилась после введения программ популяционного скрининга в ряде стран (Северная Америка, Великобритания, страны Западной Европы) [63, 65, 98, 124] даже на фоне первоначального повышения уровней заболеваемости. В 2018 г. СВП смертности в этих странах составили 8–11 случаев на 100 тыс. населения. Однако в странах с ограниченными ресурсами и инфраструктурой здравоохранения (Центральная и Восточная Европа) показатели смертности от РПК остаются стабильно

относительно высокими: они варьируют в пределах 14-18 на 100 тыс. населения [92].

1.2.3. Заболеваемость и смертность при РПК в России

В Российской Федерации в 2017 г. рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения и анального канала был восьмым по частоте злокачественным новообразованием, составив 4,9% в структуре заболеваемости обоих полов [17]. Средний возраст больных на момент установки диагноза РПК в 2017 г. составил 66,6 лет (в 2007 г. – 66,5 лет). Грубые показатели заболеваемости мужского населения в течение 2007-2017 гг. возросли с 17,8 до 20,1 на 100 000 населения, женского – с 16,0 до 18,1 на 100 000 населения, соответственно. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости увеличились несущественно, составив в 2017 г. у мужчин 15,1 на 100 000 населения (2007 г. – 13,9 на 100 000), у женщин – 9,2 на 100 000 населения (2007 г. – 8,6 на 100 000). Очевидно, что в большей степени рост заболеваемости РПК обусловлен старением населения; при этом, учитывая сохраняющийся статистически значимый возрастающий тренд на 0,87% в год, вероятно, присутствует влияние других неблагоприятных факторов риска.

Рост заболеваемости также может быть связан с улучшением ранней диагностики и лечения [1, 152, 153]. Косвенно в пользу этого предположения свидетельствует снижение грубых показателей смертности с 11,6 в 2007 г. до 11,1 на 100 000 населения в 2017 г. Риск смерти больных с ранними стадиями РПК значительно ниже, чем при распространенных формах этого заболевания, а удельный вес 1-2 стадий РПК по данным официальной отчетности в России за 11 лет увеличился с 41,9 до 50,9% [18]. Тем не менее, реальное значение этого индикатора, при соответствующих расчетах показателей выживаемости, составляет не более 35% [30]. Стандартизованный по возрасту показатель смертности для обоих полов в России с 2007 по 2017 гг. снизился с 6,7 до 5,8 на 100 000 населения, средний возраст умерших в 2017 г. составил 69,6 лет (в 2007 г. – 69,1 лет). При этом разброс показателей смертности между отдельными

регионами России велик: от 5,4 на 100 000 населения в Республике Дагестан до 14,5 на 100 000 населения в Кировской области и в республике Татарстан для обоих полов в 2017 г. [18].

Соотношение показателей смертности и заболеваемости характеризуется индексом достоверности учета (ИДУ), который является интегральным показателем качества организации онкологической помощи. Расчеты индекса достоверности учета (отношение числа умерших к числу первично учтенных больных злокачественными новообразованиями) свидетельствуют, что с 1995 по 2017 год его величина для РПК (оба пола) снизилась с 0,78 до 0,54 (таблица 1.1.), что может свидетельствовать о существенном повышении качества учета больных РПК [32].

Таблица 1.1.

Динамический ряд ИДУ для опухолей ректосигмоидного отдела, прямой кишки и анального канала (С19.9-21.0-8), оба пола, Россия. Грубые показатели.

Годы	С19.9 -21.0-8		
	Заболеваемость	Смертность	ИДУ
1995	12,5	9,8	0,78
2000	14,8	11,3	0,76
2005	16,6	11,6	0,70
2010	18,0	11,7	0,65
2015	19,8	11,6	0,59
2016	20,0	11,3	0,57
2017	20,4	11,1	0,54

Примечания: ИДУ – индекс достоверности учета

Международный опыт показывает, что только за счет внедрения эффективных программ популяционного скрининга возможно снижение смертности от колоректального рака [141]. По данным проекта Международного агентства по исследованию рака GLOBOCAN, ИДУ для колоректального рака за 2012 год в США составил 0,36, в сравнении со странами Восточной Европы (на примере Словакии и Чехии), где ИДУ равнялись 0,42 и 0,39 [55].

1.2.4. Эпидемиологические модели заболеваемости и смертности при колоректальном раке

На основании вышеописанной эпидемиологической ситуации можно выделить три эпидемиологические модели заболеваемости и смертности при колоректальном раке:

1. Западная (США, Австралия/Новая Зеландия, Канада) – характеризуется высоким, но стабильным, либо снижающимся уровнем заболеваемости, снижающимся уровнем смертности, большим и растущим разрывом между уровнями заболеваемости и смертности. Это модель, характерная для экономически развитых стран. Начиная с середины 1990-х годов тенденцию расхождения между возрастающей заболеваемостью и снижающейся смертностью в развитых странах объясняют улучшением диагностики вследствие увеличения доступа к эндоскопической колоноскопии, в том числе в рамках популяционного скрининга, и положительными сдвигами в лечении.

2. Восточно-Европейская (страны Восточной Европы, Россия), характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности, при этом растет показатель заболеваемости на фоне роста или стабильного уровня показателя смертности, разрыв между ними сравнительно небольшой. Это модель, представленная в экономически странах с довольно высокой ожидаемой продолжительностью жизни населения, но ограниченными ресурсами и инфраструктурой здравоохранения. Эта модель также характерна для ряда стран Центральной и Южной Америки, Азии с относительно высоким уровнем экономического развития. Снижение стандартизованных показателей смертности с 6,7 до 5,8 на 100 000 населения за последние 11 лет в Российской Федерации придает эпидемиологической ситуации в нашей стране черты *первой* модели.

3. Характерная для стран с низким и очень низким уровнем экономики (страны Африки, Южной и Центральной Азии, Южной Америки) – отличается низким уровнем и заболеваемости, и смертности. При этом оба показателя практически идентичны по значению. Низкие уровни заболеваемости в этих странах обусловлены, главным образом, двумя факторами: низкая

распространенность известных факторов риска (преобладанием растительных продуктов в диете), а также низкой ожидаемой продолжительностью жизни: население не «доживает» до своего колоректального рака, поскольку наиболее инцидентным он становится среди старших возрастных групп [24, 57].

Разрыв между показателями заболеваемости и смертности от РПК существенно зависит от экономической ситуации в стране, иными словами, от возможности обеспечения эффективной диагностикой и лечением при этой патологии. Иллюстрирующие это эпидемиологические данные GLOBOCAN представлены на диаграмме (рис. 1.3).

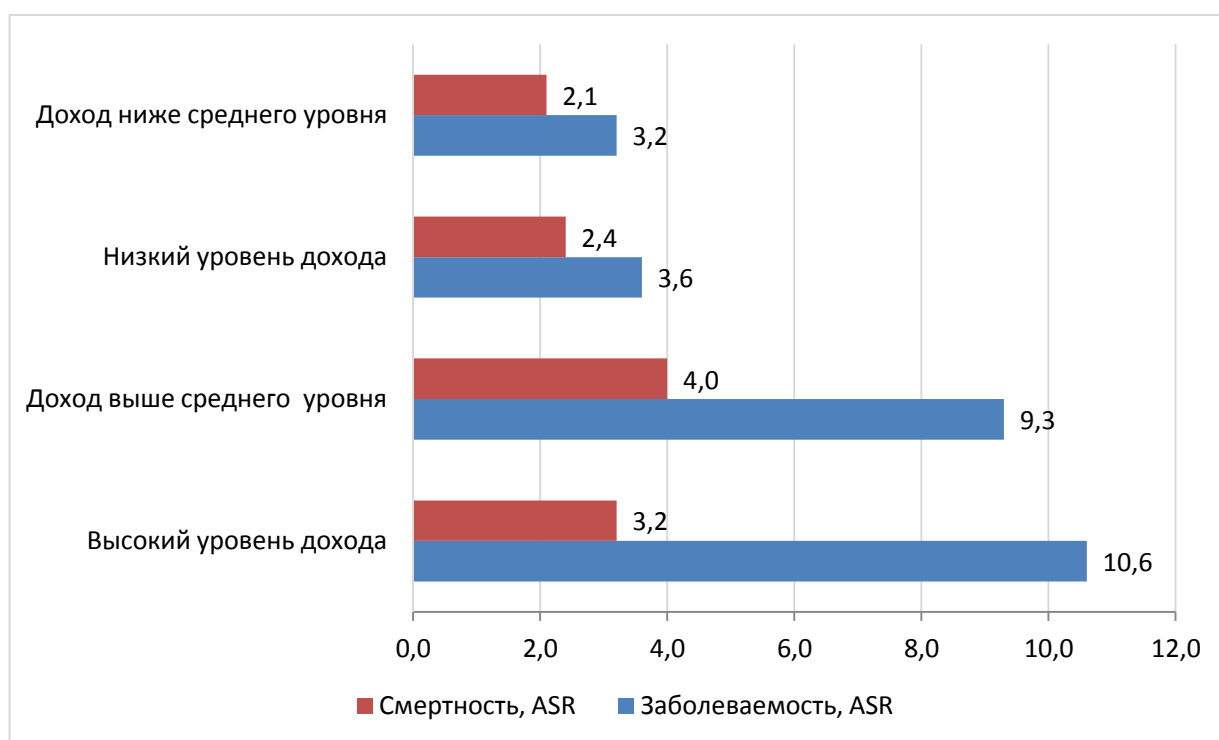


Рисунок 1.3. Показатели заболеваемости и смертности при РПК в странах мира в зависимости от уровня дохода и экономического развития по данным GLOBOCAN, 2018 г.

1.2.5. Изменения уровней заболеваемости и смертности с течением времени

Известно, что улучшение первичной профилактики, внедрение популяционного скрининга, улучшение качества и доступности лечения рака, как правило, связанные с реализацией Национальных и региональных программ, приводят к изменению эпидемиологической ситуации [47]. При этом важна своевременная оценка эффективности этих программ по изменению ключевых

эпидемиологических показателей, или индикаторов. Для этого в ряде стран проводят основанный на популяционных регистровых данных анализ временных рядов заболеваемости и смертности. Этот анализ также позволяет осуществить кратковременное прогнозирование динамики эпидемиологических показателей.

Исследования по оценке и прогнозированию динамики заболеваемости раком необходимы для планирования ресурсов здравоохранения, выработки мер по улучшению эпидемиологической ситуации, снижению смертности, но, применительно к РПК в России и отдельных ее регионах крайне редки. В экономически развитых странах такие исследования востребованы [3]. В качестве инструмента для оценки значимости изменений трендов и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах на протяжении анализируемого периода, используют сегментированный регрессионный анализ. Это метод, позволяющий с помощью методов математической статистики определять достоверность трендов, а также диагностировать временные точки их смены, что позволяет связывать этот анализ хронологически с конкретными событиями национального и регионального масштаба.

Анализ трендов заболеваемости и смертности от рака [68], в том числе колоректального, а также «прогноз» числа новых случаев и смертельных исходов от злокачественных новообразований в США на основании данных раковых регистров ежегодно представлен в отчетах Американского онкологического общества. В последнем отчете [134] данные о заболеваемости проанализированы для периода с 1975 по 2014 гг. С 2009 г. в США наблюдается значимое снижение уровней заболеваемости всеми видами ЗНО на 1,4% в год для населения обоих полов. Аналитики предполагают, что это связано с продолжением снижения уровней заболеваемости колоректальным раком и раком легкого в дополнение к резкому уменьшению числа вновь выявленных случаев рака предстательной железы. Последнее произошло в связи с изменениями в рекомендациях по скринингу, ранее приводившему к выявлению большого числа опухолей, не требующих диагностики и лечения.

Согласно этому отчету, показатели заболеваемости КРР в США одинаковы у мужчин и женщин; более того, с 2005 по 2014 гг. наблюдалось их ежегодное снижение 2,4% у женщин и на 2,9% у мужчин. Авторы объясняют это возросшим распространением колоноскопии, которая является основополагающим скрининговым тестом, способным также выявлять и лечить (эндоскопическая резекция) предраковые процессы [20]. Использование колоноскопии среди взрослых американцев в возрасте 50 лет и старше возросло с 21% до 60% в 2000 - 2015 гг. [134].

В другом исследовании из США проведена оценка тренда использования хирургического лечения КРР на фоне внедрения популяционного скрининга среди пациентов различных возрастов с 2002 по 2012 гг. В результате установлено, что увеличение числа поступивших на хирургическое лечение произошло в основном за счет больных в возрасте 50-65 лет, в то же время доля больных с запущенными опухолями у не подвергавшейся скринингу возрастной группы моложе 40 лет значимо не увеличилась [120]. Таким образом, сегментированный анализ способствует изменению практики профилактики и лечения опухолей, в частности, принципов скрининга, если его выводы будут подтверждены в других эпидемиологических анализах.

Еще один пример подобного анализа, глобальное эпидемиологическое исследование МАИР, изучает тренды повозрастной заболеваемости и смертности при КРР по материалам базы данных GLOBOCAN и базы данных смертности ВОЗ [57]. За последние 10 лет наблюдается увеличение заболеваемости и смертности при КРР в странах Восточной Европы, Латинской Америке и Азии с наибольшим увеличением показателей заболеваемости в Бразилии, Коста-Рике и Болгарии, а смертности – в Белоруссии и на Филиппинах. Авторы связывают это с ограниченной инфраструктурой здравоохранения в вышеперечисленных странах, а также низкой доступностью диагностики и лечения. В свою очередь, снижение показателей смертности зарегистрировано в странах с высоким индексом человеческого развития – Австралия, Исландия, Новая Зеландия и Япония. Снижение показателей смертности в развитых странах подтверждается

увеличением выживаемости, которая напрямую зависит от стадии болезни на момент установления диагноза.

1.3. Популяционная оценка выживаемости при раке прямой кишки

Эффективность новых методов лечения, как правило, оценивается в клинических исследованиях. При этом используются лучшие методы лечения и диагностики на отобранных когортах больных. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении РПК [105]. Усовершенствование хирургических технологий [15, 49, 50], расширение показаний к оперативному лечению метастатических поражений печени, легких [27, 40, 52, 129], введение новых схем лекарственной и таргетной терапии [8, 18], совершенствование методик облучения значительно улучшили прогноз при РПК по данным клинических исследований [46, 105, 131, 152]. Критерием оценки эффективности в клинических исследованиях всегда выбирают выживаемость, в зависимости от их цели и дизайна – общую, опухолеспецифическую и др.

При этом необходимо учитывать, что общая эффективность лечения на популяционном уровне существенно зависит от того, какой пропорции больных на данной территории будут доступны эффективная диагностика и лечение [60].

В этой связи, наиболее надежным измерением эффективности организации диагностики и лечения рака служит относительная (нетто-) выживаемость, которую используют в эпидемиологических исследованиях [6, 33, 54, 55, 73]. При расчете этого показателя не требуются конкретные причины смерти, он рассчитывается, как отношение наблюдаемой выживаемости к ожидаемой, исчисленной по показателю смертности от всех причин. Относительная выживаемость эффективно используется для международных сравнений. Так, самые известные эпидемиологические программы CONCORD и EUROCORE, используют этот подход. Такой опыт постепенно внедряется в России [32] на административных территориях, работающих по программам, подготовленным сотрудниками лаборатории онкологической статистики НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) и ООО «Новел». Создана база

данных популяционных раковых регистров более, чем на 2 млн. наблюдений для научных разработок.

В эпидемиологических исследованиях выживаемость оценивают для всей популяции онкологических больных с данным видом рака: молодых и пожилых, имеющих ранние и распространенные стадии, с выраженной сопутствующей патологией и без нее, получающих лечение в специализированных клиниках с высококвалифицированной помощью и в районных больницах. Поэтому эпидемиологическая оценка выживаемости всегда ниже, чем в клинических исследованиях. Эпидемиологическая оценка выживаемости отражает своевременность распознавания рака после возникновения первых симптомов опухоли, эффективность первичной помощи и скорость, с которой пациенту оказывается специализированное лечение, а также наличие должного оснащения и квалифицированного персонала для его оптимального проведения. На уровне популяционной выживаемости также оказывают существенное влияние человеческие и финансовые ресурсы системы здравоохранения, ее эффективность [6].

В Российской Федерации ряд государственных реформ был направлен на улучшение ситуации в онкологии: это Национальный проект «Здоровье» (2006 г.), Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с онкологическими заболеваниями до 2020 г.» (2009 г.), Программа диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН), действующая с 2013 г. В мае 2018 г. опубликован указ президента РФ №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», согласно которому должны быть разработаны и реализованы новые программы по приоритетным направлениям, в числе которых – онкологические заболевания [37, 39, 45].

Во многих из этих программ измерением эффективности организационных мероприятий установлена смертность от рака, в указе президента РФ №204 – это грубый показатель смертности, который к 2024 году должен снизиться до 185 на 100 000 населения. Ряд экспертов сомневаются в возможности достижения этого

показателя, так как в силу общих благоприятных изменений в системе здравоохранения и социальной сфере увеличится ожидаемая средняя продолжительность жизни населения (к 2024 – до 78 лет), что неизбежно приведет к увеличению числа случаев рака, в том числе, РПК у больных, избежавших смерти от сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Возраст является наиболее сильным фактором риска рака [107]. Рак прямой кишки, наряду с наиболее распространенными злокачественными опухолями легких, желудка, печени, поджелудочной железы является смертельным заболеванием для большинства больных, в итоге также будут расти и «грубые» показатели смертности от этих опухолей [33]. Этот рост может быть частично скомпенсирован увеличением доли ранних стадий РПК, если мероприятия в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) оказались бы эффективными в диагностике потенциально курабельных клинически не проявляющих себя форм РПК. Показатель относительной выживаемости в этих условиях может служить более надежной и качественной оценкой тех положительных сдвигов, которые произошли, благодаря реформам в здравоохранении. Как отмечает известный онкоэпидемиолог М. Coleman, при изучении смертности в определенный период времени большинство людей в знаменателе (это, как правило, вся популяция) не рискуют умереть от заболевания, тогда как при изучении выживаемости в знаменателе – больные, подверженные риску умереть от рака. Поэтому изменения смертности в большинстве случаев обусловлены изменением заболеваемости, а не «летальности», или риском умереть от рака у уже заболевшего [73].

Ниже мы приводим первый опыт использования показателя относительной выживаемости при РПК в России, рассчитанного по данным раковых регистров (табл. 1.2.). На административных территориях СЗФО РФ в период с 2006 по 2010 гг. пятилетняя относительная выживаемость больных РПК составила для мужчин 30,9-52,7% (Eurocare-5 - 54,9%), для женщин 35,8-54,3% (Eurocare-5 – 57,3%).

Однолетняя и пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных по указанным административным территориям. Данные популяционных раковых регистров в 2006 – 2010 гг.

C19–21 Ректосигмоидное соединение, прямая кишка, анус

Территории	Абс. число	1-летняя		5-летняя	
		наблюдаемая	относительная	наблюдаемая	относительная
мужчины					
Еurocare-5 среднее		77,9±0,13	80,6±0,13	46,3±0,20	54,9±0,21
Архангельская	520	61,7±2,1	64,4±2,2	25,0±1,9	30,9±2,4
Вологодская	644	65,5±1,9	69,5±1,8	41,3±1,9	52,7±2,0
Калининградская	341	61,9±2,6	65,6±2,6	28,7±2,5	38,8±2,6
Карелия	335	64,2±2,6	67,4±2,8	29,4±2,5	37,2±3,2
Коми	376	70,3±2,4	73,3±2,5	30,8±2,4	37,5±3,0
Мурманская	295	63,6±2,8	66,3±2,9	28,6±2,7	35,2±3,3
Псковская	323	61,9±2,7	65,0±2,8	31,1±2,6	39,7±3,3
Санкт-Петербург	2259	66,9±1,0	70,9±1,0	39,0±1,0	49,6±1,1
Другие административные территории, работающие по программе СПб					
Калужская	439	66,1±2,3	69,5±2,4	25,2±2,3	32,5±2,9
Краснодарская	2329	69,6±1,0	73,8±0,9	39,8±1,0	52,8±1,0
Самарская	1604	63,2±1,2	66,9±1,2	29,3±1,1	39,6±1,2
Смоленская	403	62,4±2,4	65,5±2,5	30,1±2,3	38,3±3,0
Челябинская	1680	62,1±1,3	65,3±1,3	12,7±1,0	16,5±1,3
женщины					
Еurocare-5 среднее		79,5±0,14	81,4±0,15	51,3±0,20	57,3±0,23
Архангельская	584	65,5±2,0	67,7±2,0	30,7±1,9	35,8±2,2
Вологодская	643	66,1±1,9	68,7±1,8	44,0±2,0	54,3±1,9
Калининградская	426	69,2±2,2	72,0±2,2	36,9±2,3	45,6±2,4
Карелия	352	66,4±2,5	68,6±2,6	34,5±2,6	40,0±3,0
Коми	367	71,1±2,4	73,0±2,4	35,0±2,5	39,6±2,8
Мурманская	382	66,5±2,4	68,4±2,5	35,0±2,5	39,9±2,8
Псковская	320	68,4±2,6	70,9±2,7	31,0±2,6	37,0±3,1
Санкт-Петербург	2573	69,5±0,9	72,3±0,9	43,8±1,0	54,1±1,0
Другие административные территории, работающие по программе СПб					
Калужская	458	66,7±2,2	69,2±2,3	26,6±2,4	31,2±2,8
Краснодарская	2360	71,9±0,9	74,8±0,9	44,6±1,0	54,9±1,0
Самарская	1587	66,7±1,2	69,4±1,2	36,9±1,2	49,1±1,3
Смоленская	386	67,4±2,4	69,8±2,5	32,3±2,4	37,7±2,8
Челябинская	1841	62,5±1,2	64,7±1,3	14,8±1,1	17,4±1,3
CONCORD-3 (5 Российских регионов*, оба пола), 2005-2009					38,9
CONCORD-3 (5 Российских регионов, оба пола), 2010-2014					41,9

*Архангельская, Самарская, Омская, Томская области, Республика Карелия

Очевидно существенное отставание российских показателей относительной выживаемости при РПК от соответствующих показателей в Европе. Однако, и между российскими показателями относительной выживаемости существуют

значительные вариации, что может быть связано с неполной регистрацией смертей в регионах с наиболее высокими значениями выживаемости (на показатель выживаемости может существенное влияние оказать возрастная структура населения). Необходима также дополнительная проверка выживаемости в регионах, где эти показатели существенно ниже средних.

Выживаемость также является важным измерением эффективности непрерывно происходящих изменений в практике диагностики и лечения опухолей. Так, в Нидерландах в период с 1989 по 2014 гг. произошло увеличение относительной выживаемости при РПК с 51% до 65% [68]. Это улучшение произошло во всех стадийных подгруппах (рис. 1.4).

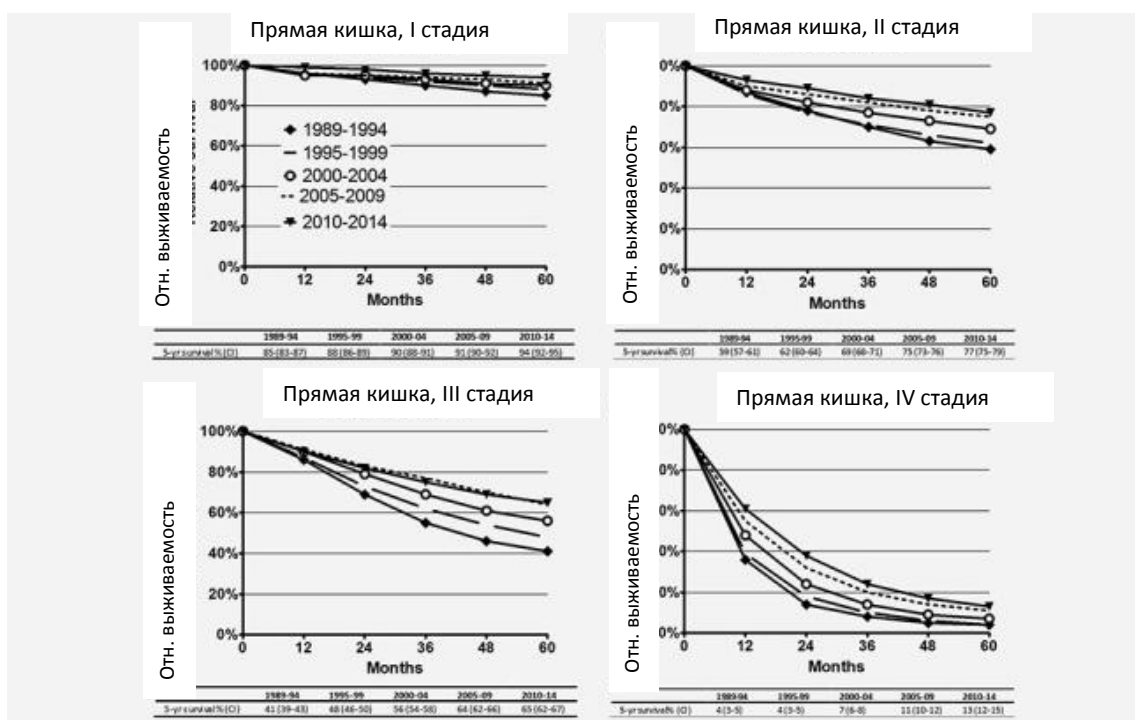


Рисунок 1.4. Относительная выживаемость при РПК в зависимости от временного периода и исходной стадии (цит. по [68]).

Авторы полагают, что эти изменения обусловлены улучшением в диагностике и лечении: так, частота использования адьювантной химиотерапии при III стадии возросла с 14% до 60%, использование предоперационной ЛТ – с 2 до 60%.

1.4. Факторы прогноза выживаемости при раке прямой кишки

В недавно опубликованном исследовании CONCORD-3 представлены данные о стандартизованной по возрасту выживаемости 1 720 488 больных РПК за период с 2000 по 2014 гг. из 64 стран мира. Уровни 5-летней относительной выживаемости в период с 2010-14 гг. составили 70% в Корее, Австралии; 60-69% в странах Северной и Западной Европы, Канаде и Израиле; низкие показатели 5-летней ОСВ (а именно меньше 50%) наблюдаются в Польше, Словакии, Хорватии, Болгарии, Таиланде и Индии; в РФ (объединенные данные 5 раковых регистров) - 35% [54].

Существенные различия в показателях выживаемости могут быть обусловлены различными факторами.

Наиболее важным фактором прогноза выживаемости больных РПК является стадия заболевания. Очевидно, что пациенты, которым диагноза рака был установлен на ранней стадии, имеют более благоприятный прогноз, чем те, у которых РПК был выявлен в запущенной форме: это продемонстрировано в множестве клинических и, что важно, эпидемиологических исследований [58, 104, 121]. Так, в США, по данным статистического отчета за 2016 г., показатели пятилетней относительной выживаемости при колоректальном раке составляют 90% при I и II стадиях, 70% при III стадии и 13% при IV стадии заболевания [74].

Рациональным путём улучшения ранней диагностики и повышения эффективности лечения и, в дальнейшем, снижения смертности, является внедрение скрининга [97]. При высоком риске развития РПК, включающем пожилой возраст [51], диету с высоким содержанием животного белка, низкий уровень физической активности, отягощенный анамнез (семейный аденоматоз, онкологические заболевания у ближайших родственников) [99] в ряде стран (США, страны Северной Европы, Канада и др.) предусмотрены отдельные программы скрининга колоректального рака, включающего в себя проведение колоноскопии у населения в возрасте 50-75 лет [108, 113, 125]. В Российской Федерации, согласно Приказу Минздрава России от 03.12.2012 г № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп

взрослого населения», прописано обязательное проведение анализа кала на скрытую кровь лицам 45 лет и старше 1 раз в 3 года [39]. Но, как показывает опыт других стран [66], эта процедура в целом неэффективна, так как не приводит к снижению смертности от колоректального рака. Значительно более эффективен популяционный скрининг с использованием эндоскопических процедур – колоно- и сигмоидоскопии [127, 146].

Связь возраста на момент установления диагноза и выживаемости до сих пор остается спорной. В некоторых исследованиях различия между выживаемостью больных в подгруппах ≤ 50 лет и старше 50 лет не была статистически значимой [58, 149]. Другие же исследования подчеркивают, что худший прогноз у молодых пациентов связан с агрессивным течением заболевания, выявлением опухоли на поздних стадиях [70, 128].

Разница в выживаемости молодых пациентов и больных старшей возрастной группы может быть связана со следующими факторами: различия в методиках лечения, нежелательные явления лекарственной противоопухолевой терапии и ее высокая токсичность, сопутствующие заболевания [76, 140]. Более агрессивные, радикальные методики лечения пациентам пожилого возраста назначают реже вследствие вышеперечисленных причин [82, 100].

Не менее существенными факторами прогноза являются эффективность организации диагностики и лечения, другие демографические факторы (помимо возраста - пол и этническая принадлежность), экономический статус, генетические факторы, факторы окружающей среды, гистологический вариант опухоли, а также тяжесть сопутствующих патологий у пациента (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) [94, 119, 121, 122]. Некоторые из перечисленных факторов доступны для анализа в эпидемиологических исследованиях, основанных на данных раковых регистров.

Таким образом, РПК представляет собой одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований, характеризующееся непрерывным глобальным повышением заболеваемости и смертности. В ряде экономически развитых стран, благодаря внедрению программ популяционного скрининга и

сопровожающего эти программы лечения ранних его форм и предопухолевых поражений, в последние годы отмечается снижение упомянутых эпидемиологических показателей. Пятилетняя выживаемость при РПК в разных странах, измеренная эпидемиологически, варьирует в широких пределах – от менее 20% в ряде стран Африки, Азии и Южной Америки до 70% и более в Исландии, США, Новой Зеландии. При этом оценка вклада различных путей улучшения эпидемиологической ситуации (скрининг, улучшение лечения и т.д.) часто бывает затруднен. Подобные эпидемиологические анализы редки, в России – практически отсутствуют. Это и послужило побудительным мотивом для настоящего исследования.

Глава 2. Материалы и методы

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при Северном государственном медицинском университете, протокол № 04105-16 от 24.05.2016 г. Объектами исследования служили все случаи рака прямой кишки (C19.9–C21.0-8), включенные в базу данных популяционного канцер-регистра Архангельской области. Тип исследования – сплошное когортное, охватывающее период с 2000 по 2015 (анализ заболеваемости и смертности) и с 2000 по 2017 (анализ выживаемости).

2.1. Формирование базы данных для анализа

2.1.1. Характеристика и ход выборки для анализа заболеваемости, смертности, проведения краткосрочного прогноза заболеваемости

Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала (C19.9–C21.0-8) в Архангельской области в 2000-2015 годах. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10 [28], морфологический тип опухоли с кодировкой по МКБО-3 ВОЗ, стадия по системе TNM (7 версия).

Таблица 2.1.

Кодировка переменных для анализа заболеваемости

Переменная	Формат данных	Код
Пол	числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
район проживания	числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
Топография	числовой	код МКБО-3 C19.0-21.0-8
гистологический вариант	числовой	код МКБО-3
клиническая стадия по TNM7	числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия, 9= неизвестна
T	числовой	1-4=T ₁₋₄ , 9= T неизвестна
N	числовой	0-2=N ₀₋₂ , 9= N неизвестен
M	числовой	0-1=M ₀₋₁ , 9= M неизвестен
Примечания: TNM7 – классификация TNM 7 версии, МКБО-3 = топографический и морфологический код злокачественной опухоли ВОЗ, классификация 3 пересмотра		

В анализ, согласно правилам МАИР [89, 93], 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.

Из базы данных, кроме того, были исключены случаи гистологических диагнозов неэпителиальных опухолей (лейомиосаркома, саркома, стромальная опухоль, эмбриональная рабдомиосаркома, эпителиоидно-клеточная меланома), а также случаи РПК, установленные вне анализируемого временного интервала - 2000-2015 гг. Итоговая выборка включала 3721 случай РПК (рис. 2.1).

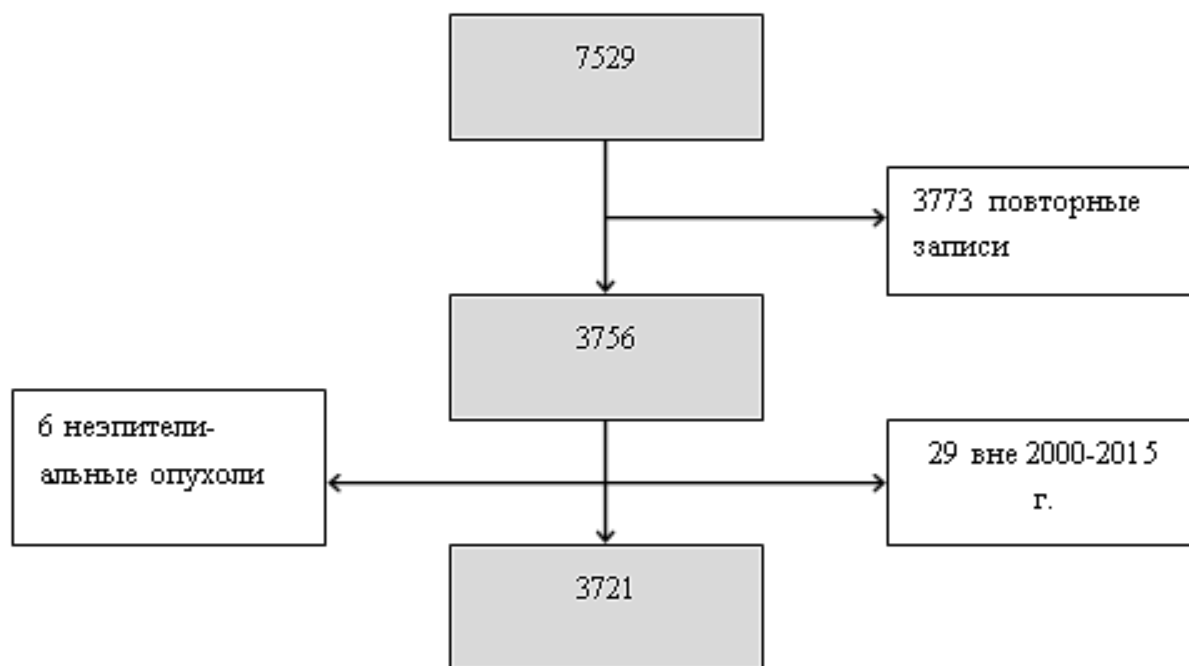


Рисунок 2.1. Схема создания выборки для анализа заболеваемости

Популяционный раковый регистр ежемесячно получает данные бюро ЗАГС в электронном формате обо всех случаях смерти в Архангельской области. Случаи смерти от злокачественных новообразований различных локализаций рутинно выбираются из вышеуказанной базы данных. Для оценки показателей смертности была сформирована база данных умерших, включавшая 2187 случай смерти от злокачественных новообразований ректосигмоидного соединения,

прямой кишки и анального канала в Архангельской области за период с 2005 по 2015 гг.

2.1.2. Характеристика и ход выборки для анализа выживаемости

Анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала в Архангельской области были извлечены из базы данных АОКР за период с 2000 по 2017 гг. Сформированная база данных, помимо переменных, используемых для анализа заболеваемости (пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз по МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по Международной классификации болезней для онкологии Международного агентства по изучению рака (МАИР) версия 3, пересмотр 1 (МКБО-3.1), клиническая стадия с расшифровкой по системе TNM (7 версия), тип противоопухолевого лечения (хирургическое, комбинированное, паллиативное, нет сведений), содержала дополнительно переменные дата смерти и причина смерти больного. С помощью программной утилиты Excel ДНЕЙ_360 была также рассчитана переменная выживаемость - промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти, датой последней явки (для больных с неизвестным жизненным статусом), либо датой последней проверки.

Для оценки влияния на показатели выживаемости больных РПК Национального проекта «Здоровье» в 2006 году и ДОГВН в 2012 году, анализируемый промежуток времени был разделен на три периода – 2000-2006, 2007-2011 и 2012-2017. Для удобства статистических расчетов все переменные были представлены в виде биномиальных, либо ранговых (таблица 2.2)

Таблица 2.2.

Кодировка переменных в базе данных АОКР для анализа выживаемости

Переменная	Формат данных	Код
пол	числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
район проживания	числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
диагноз по МКБО-3	текстовый	C19.9–C21.0-8
гистологический вариант	текстовый	код МКБО-3
клиническая стадия по TNM7	числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия, 9= стадия неизвестна
T	числовой	1-4=T ₁₋₄ , 9= T неизвестна
N	числовой	0-2=N ₀₋₂ , 9= N неизвестен
M	числовой	0-1=M ₀₋₁ , 9= M неизвестен
методы лечения	числовой	1= хирургический, 2= комбинированный, 3= паллиативный, 9= нет сведений
состояние	числовой	0=жив, 1=умер от рака, 2=умер от другой причины
дата смерти	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
причина смерти	текстовый	
временной период	числовой	1= 2000 –2006, 2=2007-2012, 3 = 2013-2017
Примечания: TNM7 – классификация TNM 7 версии, МКБО-3 = топографический и морфологический код злокачественной опухоли ВОЗ, классификация 3 пересмотра		

Всего для анализа отобран 4371 случай РПК. У 198 больных дата смерти совпадала с датой установления диагноза, в этой связи, согласно рекомендациям МАИР, в анализ выживаемости они не включены. В результате итоговая выборка включала 4173 случая РПК (рис. 2.2).

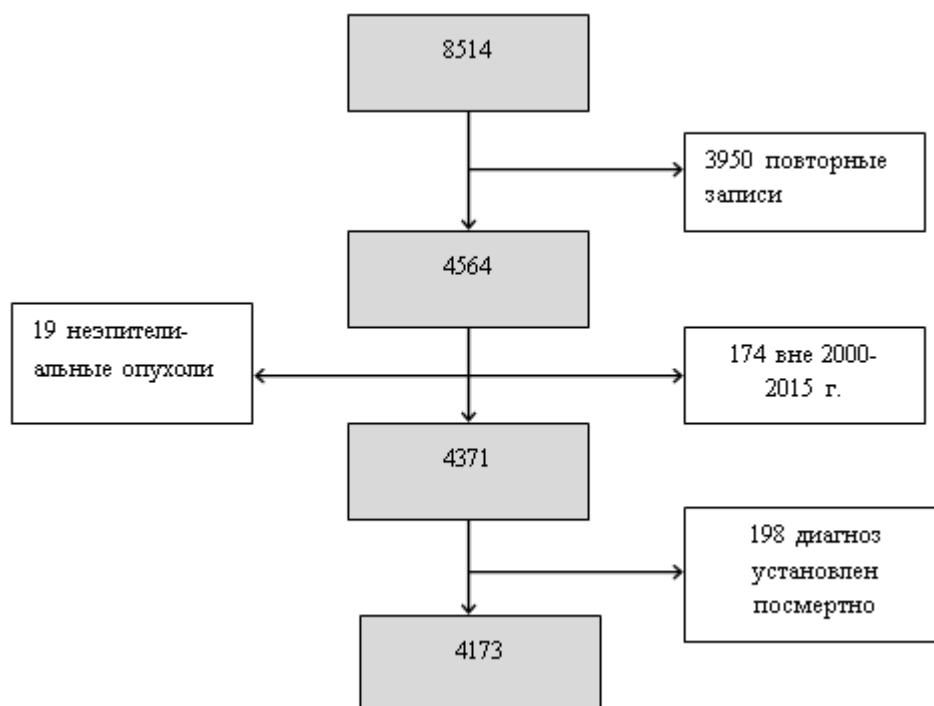


Рисунок 2.2. Схема создания выборки для анализа выживаемости

2.2. Методы оценки эпидемиологических показателей

Для реализации задач исследования использованы статистические, эпидемиологические методы, имеющие отношение к научным дисциплинам «онкология» и «общественное здоровье и здравоохранение».

2.2.1 Методы оценки заболеваемости и смертности

В ходе анализа были рассчитаны грубые и стандартизованные по мировому стандарту показатели заболеваемости и смертности при РПК. Анализ заболеваемости и смертности был проведён в зависимости от пола, возраста, района проживания, локализации опухоли (C19.9, C20.9, C21.0-8), рассчитана динамика соотношения гистологических вариантов РПК в течение анализируемого периода. Для анализа показателей заболеваемости и смертности данные о численности населения АО и его половозрастном составе были получены в региональном бюро статистики Архангельскстат [2]. В расчетах использовались данные о среднегодовой численности населения путем расчета

среднего значения между публикуемыми данными на 1 января текущего и последующего года. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ (2000 г.). Учитывая нестабильность данных и небольшое количество случаев при локализациях опухоли в области ректосигмоидного соединения и анального канала (C19.0, C21.0-8), для анализа были рассчитаны средневзвешенные пятилетние показатели заболеваемости методом скользящей средней. Для анализа данных была использована программа Microsoft Office Excel 2010.

С целью определения значимых изменений линейных трендов заболеваемости и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах на протяжении анализируемого периода проводили сегментированный регрессионный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

2.2.2. Методы анализа временных рядов и прогнозирования

Для анализа вариаций использованных временных рядов и прогноза выбрали статистическую интегрированную модель авторегрессии скользящего среднего (ARIMA, autoregressive integrated moving average). Поскольку использование данной модели предполагает оценку стационарных рядов, отдельные значения которых не зависят от предыдущих (исключена автокорреляция), были взяты первые или вторые разности их значений на выбранных временных шкалах.

Для уменьшения дисперсии временной серии, в расчетах использованы логарифмы значений показателей заболеваемости. Оценка стационарности рядов проводили с помощью теста Дики-Фуллера [77]. Проверка качества прогноза осуществлялась при помощи метода «скользящего конца истории».

2.2.3. Методы анализа выживаемости

Для оценки влияния на показатели выживаемости больных РПК Национального проекта «Здоровье» в 2006 году и ДОГВН в 2012 году,

анализируемый промежуток времени был разделен на три периода – 2000-2006, 2007-2012 и 2013-2017.

Рассчитывали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), определенную как временной промежуток между датой установления диагноза и смертью от рака. Случаи смерти больного от других причин, не связанных с раком и лечением по поводу рака, цензурировали по дате смерти. Выбор этого более простого, чем относительная выживаемость, измерения выживаемости был обусловлен тем, что в АОКР, наряду с пассивным (сверки по базам данных ЗАГС), применяется активное прослеживание пациентов, включенных в регистр, и доступны сведения о причинах смерти больных (РПК, либо другие причины с расшифровкой). В базе данных выявлено 47 пациентов, за время наблюдения покинувших регион, они цензурированы по дате последней явки. Смерть от осложнений противоопухолевого лечения кодировалась, как связанная с раком.

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

Рассчитывали показатели медианы выживаемости. Наблюдаемая одно- и пятилетняя ОСВ для каждого из периодов была рассчитана с помощью построения таблиц дожития (life tables) и методом Каплана-Майера, представлена графиками. Различия в выживаемости между периодами были оценены лог-ранговым методом. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Все расчётные показатели представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Оценка степени влияния исходных факторов на различия в выживаемости между периодами была проведена с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение параметров в множественную регрессионную модель осуществляли последовательно.

Для проведения статистического анализа выживаемости была использована статистическая программа Stata 13.0.

Глава 3. Динамика заболеваемости и смертности при раке прямой кишки в 2000-2015 годах в Архангельской области по данным областного канцер-регистра. Влияние Национальных программ.

Проанализированы данные о динамике заболеваемости и смертности от рака прямой кишки в АО в период с 2000 по 2015 гг. на основе индивидуализированных данных электронной базы канцер-регистра [9, 10]. Грубые показатели заболеваемости РПК за указанный период возросли с 14,2 до 22,2 на 100 000 населения, за этот же период СВП заболеваемости РПК увеличились с 11,5 до 14,2 на 100000 населения, соответственно (рис. 3.1).

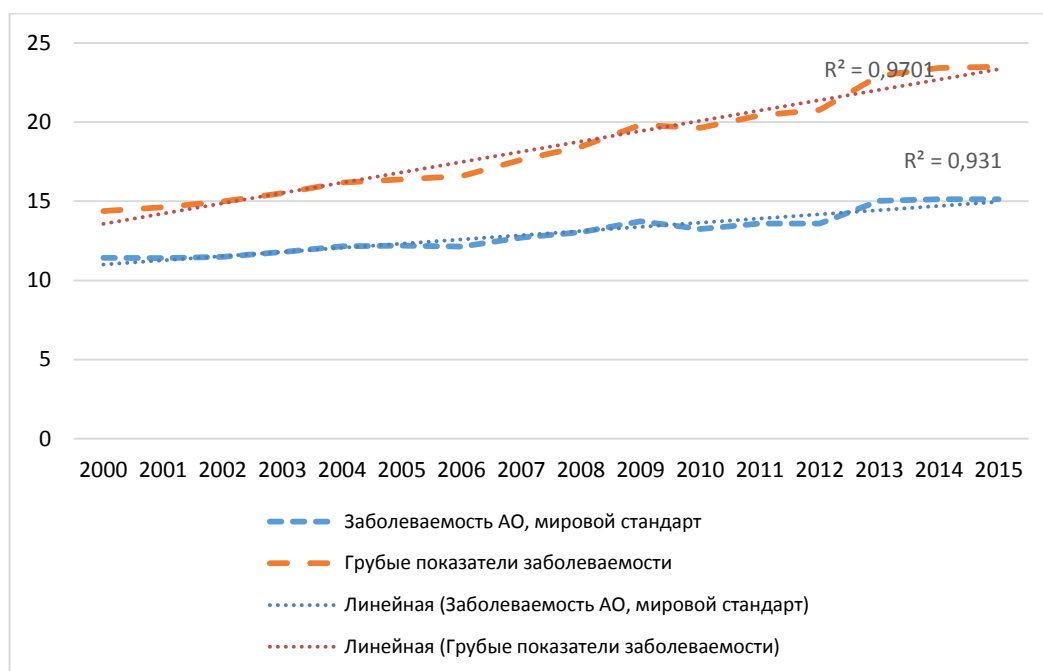


Рисунок 3.1. Динамика грубых и стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей заболеваемости при РПК в Архангельской области в 2000-2015 гг., оба пола.

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. 3.2).

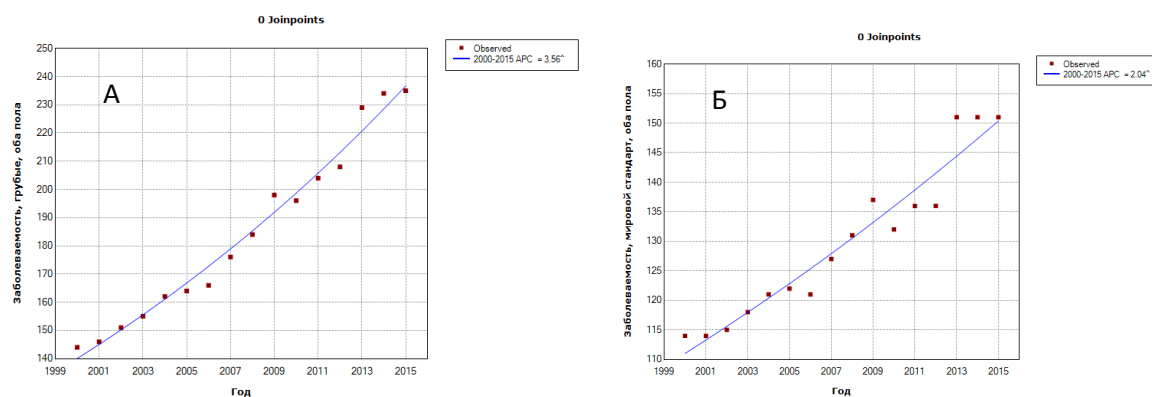


Рисунок 3.2. Динамика грубых (А) и стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) (Б) показателей заболеваемости РПК в 2000-2015 гг., данные АОКР (оба пола).

Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

За анализируемый период заболеваемость РПК значительно возросла у мужчин: СВП заболеваемости составили 14,9 и 18,6 на 100000 населения в 2000 и 2015 гг., 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. 3.3).

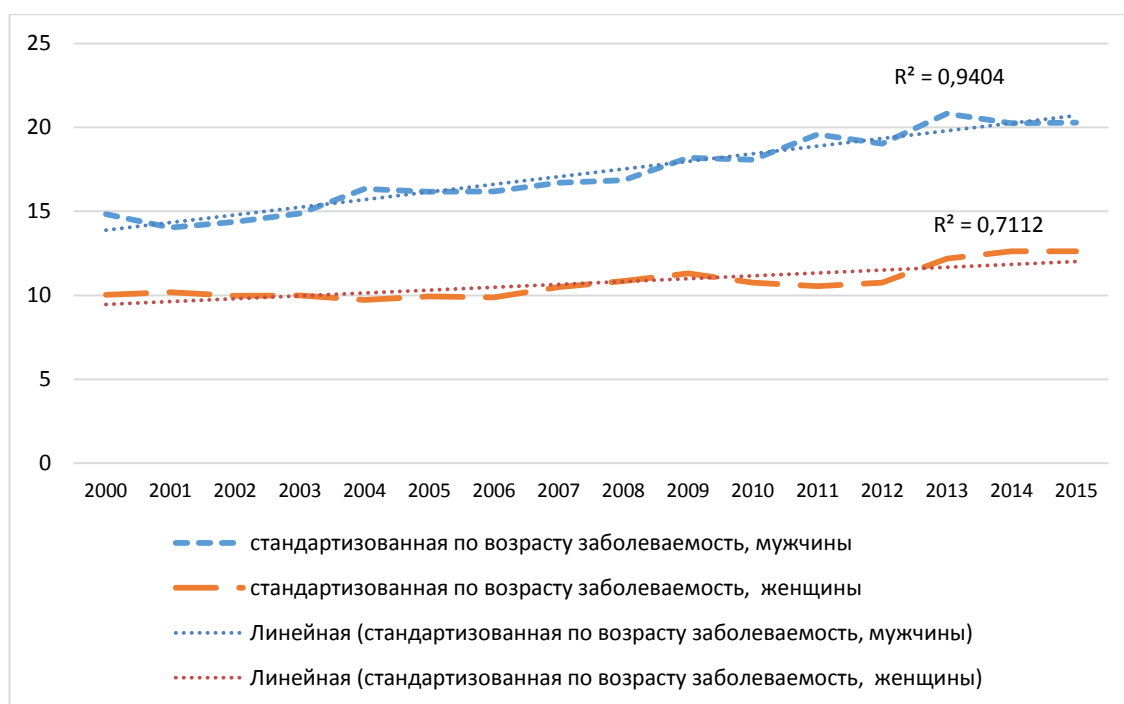


Рисунок 3.3. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей заболеваемости при РПК у мужчин и женщин в 2000-2015 гг., данные АОКР.

При этом возрастающий тренд мужской заболеваемости не был подвержен изменениям – она стабильно возрастала на 2,7% (95% ДИ 2,3-3,0) в год, $p < 0,0001$.

В то же время 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. 3.4).

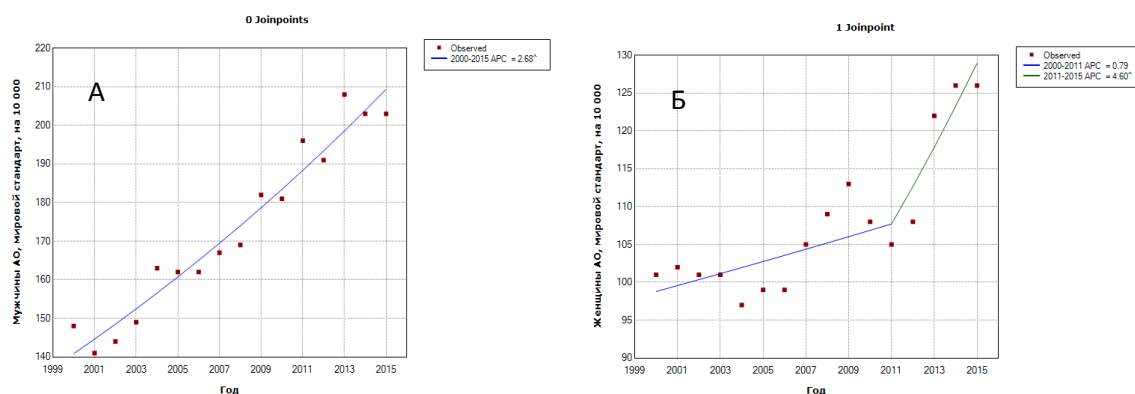


Рисунок 3.4. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости РПК у мужчин (А) и женщин (Б) в 2000-2015 гг., данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Вероятность заболеть РПК увеличивается с возрастом (рис. 3.5). Если в возрастной подгруппе 40-44 года заболеваемость составляет 12 случаев на 100 000 населения, то к возрасту 75-79 лет она увеличивается в 20 раз – 222 на 100 000 населения в 2012-2015 гг. При этом уровни заболеваемости РПК в последние 4 года значительно возросли за счет более частой регистрации в возрасте старше 60 лет.

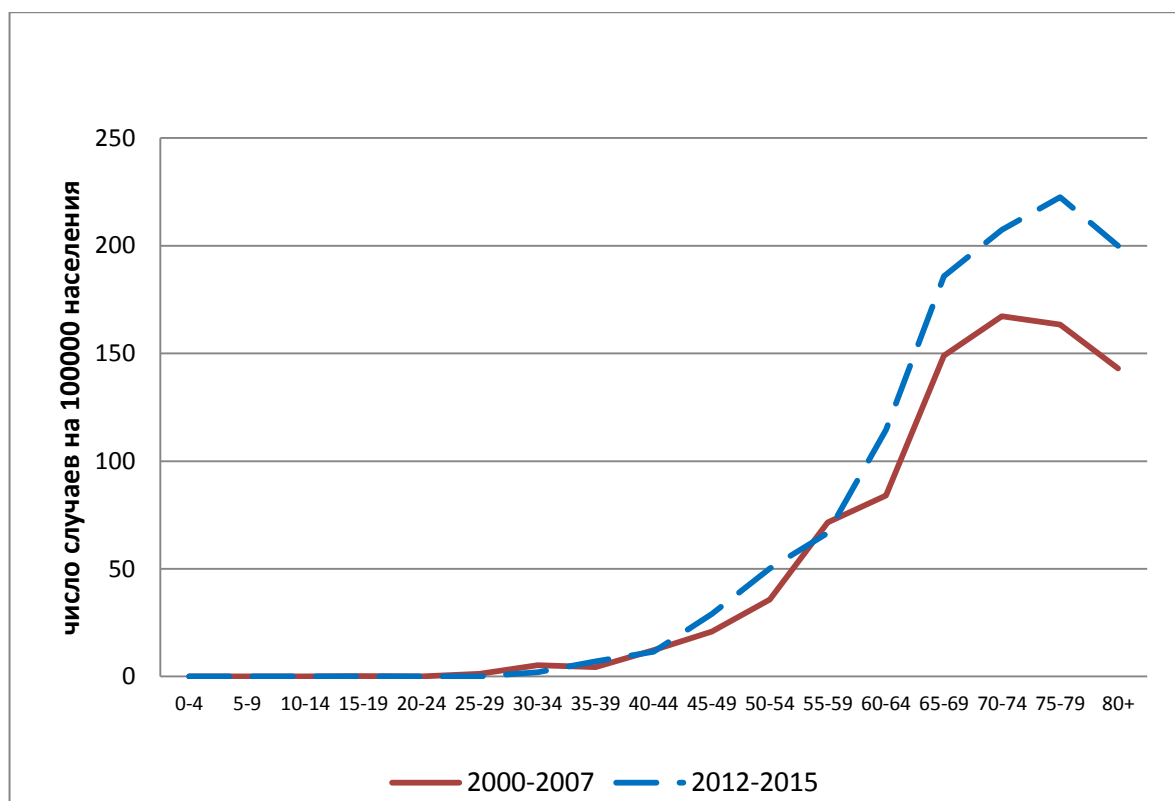


Рисунок 3.5. Заболеваемость РПК на 100 000 человеко-лет по возрастным группам, в 2000-2007 и 2012-2015 гг.

За анализируемый период времени рост заболеваемости РПК отмечался как для городского, так и для сельского населения. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости с 2000 по 2015 гг. возросли с 9,3 до 11,8 и с 15,1 до 18,7 на 100 000 населения у жителей городской и сельской местности, соответственно (рис. 3.6).

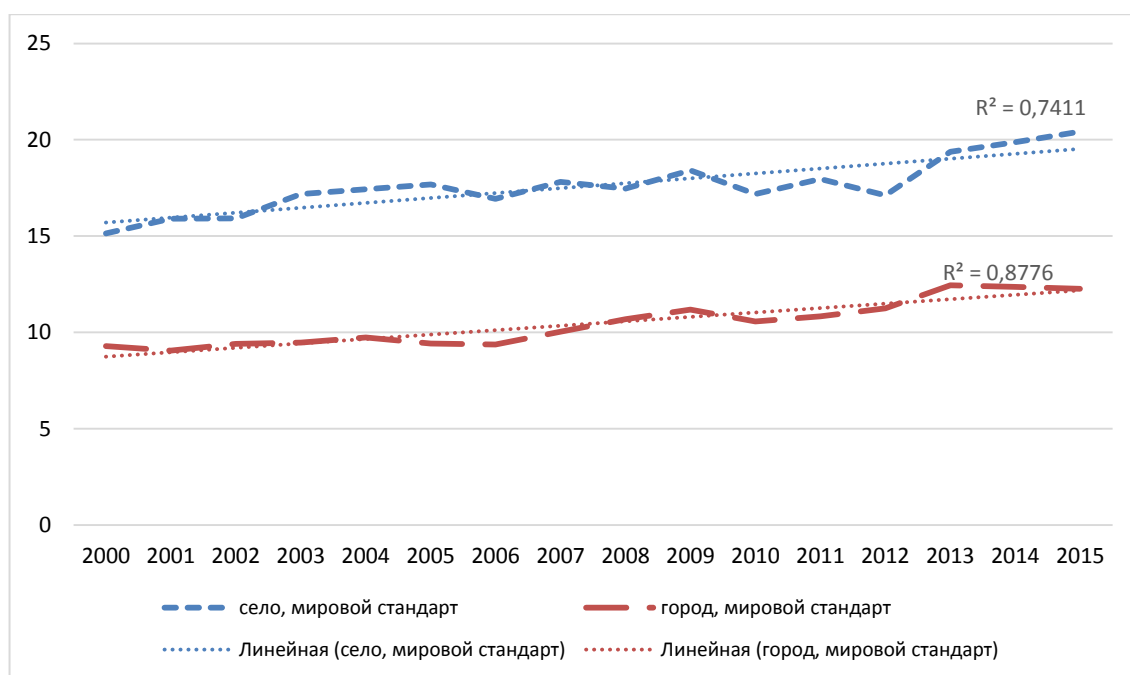


Рисунок 3.6. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК городского и сельского населения, Архангельская область, 2000-2015 гг.

Однако возрастающие тренды заболеваемости жителей города и села были подвержены изменениям. Так, 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 (рис. 3.7А). 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 (рис. 3.7Б).

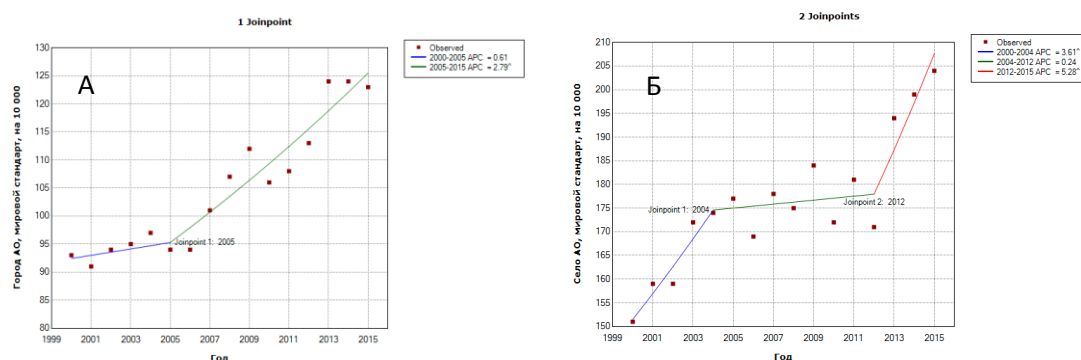


Рисунок 3.7. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости РПК у городского (А) и сельского населения (Б) в 2000-2015 гг., данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

В структуре распределения РПК по исходной распространённости стадии I, II, III и IV были установлены у 14%, 50%, 9% и 21% больных, соответственно. В 6% случаев стадия была неизвестна. С учетом выявленной разницы в заболеваемости РПК городского и сельского населения АО, мы изучили стадийную структуру РПК в зависимости от этого фактора. Преобладала II стадия, при этом, I стадия у жителей городов выявлялась на 4% чаще (рис. 3.8).

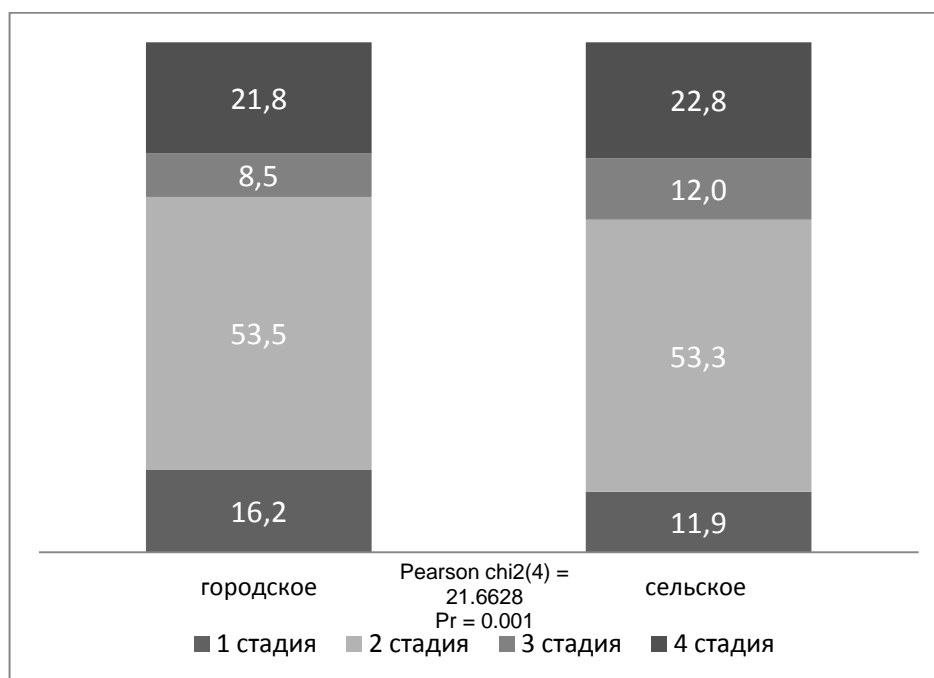


Рисунок 3.8. РПК у городского и сельского населения, распределение по стадиям, АО, 2000-2015 гг.

Доля I стадии среди вновь выявленных больных РПК в анализируемый период варьировала от 10,4% до 16,9%. При этом с течением времени в рамках анализируемого периода этот показатель изменялся хаотично (рис. 3.9): наиболее стабильной оказалась регрессионная модель без точек сопряжения. Средний ежегодный прирост доли I стадии составил 1,07%, тренд статистически незначим.

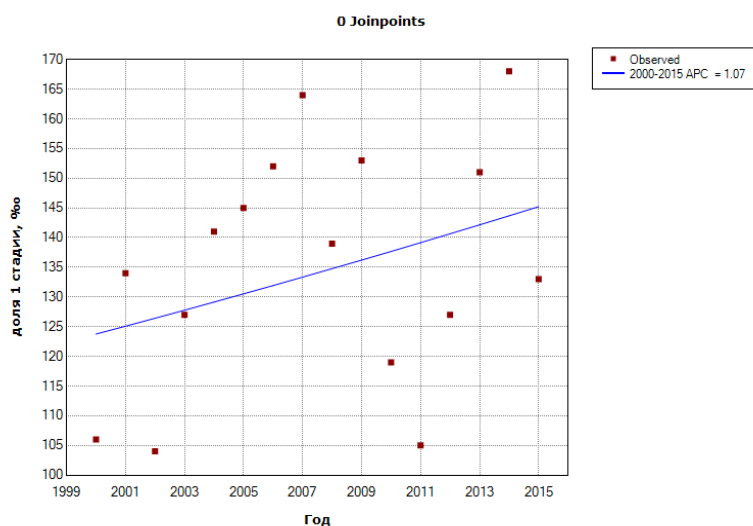


Рисунок 3.9. Динамика доли I стадии, РПК, АО, 2000-2015 гг.

Сегментированная регрессия, 1 сегмент.

При форсированном выборе двух точек сопряжения 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 определенных групп населения, соответственно (рис. 3.10).

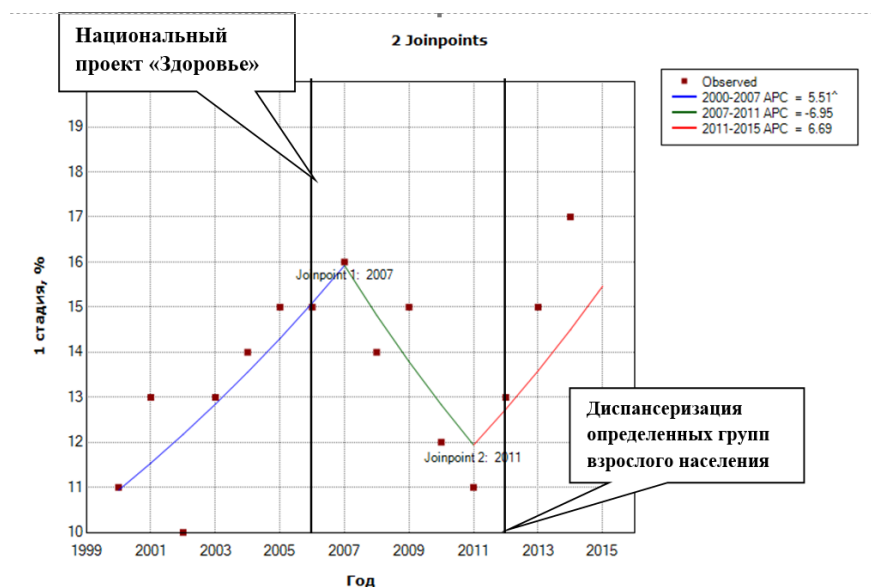


Рисунок 3.10. Динамика доли 1 стадии, РПК, АО до и после введения национального проекта «Здоровье» (2006 г.) и диспансеризации определенных групп населения (2012 г.).

Сегментированная регрессия, 3 сегмента.

В соответствии с отчетной формой №131/о «Сведения о диспансеризации определенных групп взрослого населения» данные о выявленных случаях ЗНО I и II стадии подаются суммарно (I + II). На рис. 3.11 представлена динамика этого показателя за анализируемый период. Значимых изменений линейного тренда не обнаружено, доля «ранних» I - II стадий снижалась на 0,5% в год. Доля I - II стадий в периоды с 2000 по 2005, с 2006 по 2011 и с 2012 по 2015 гг. составила 67%, 63% и 61%, соответственно, $p=0,290$.

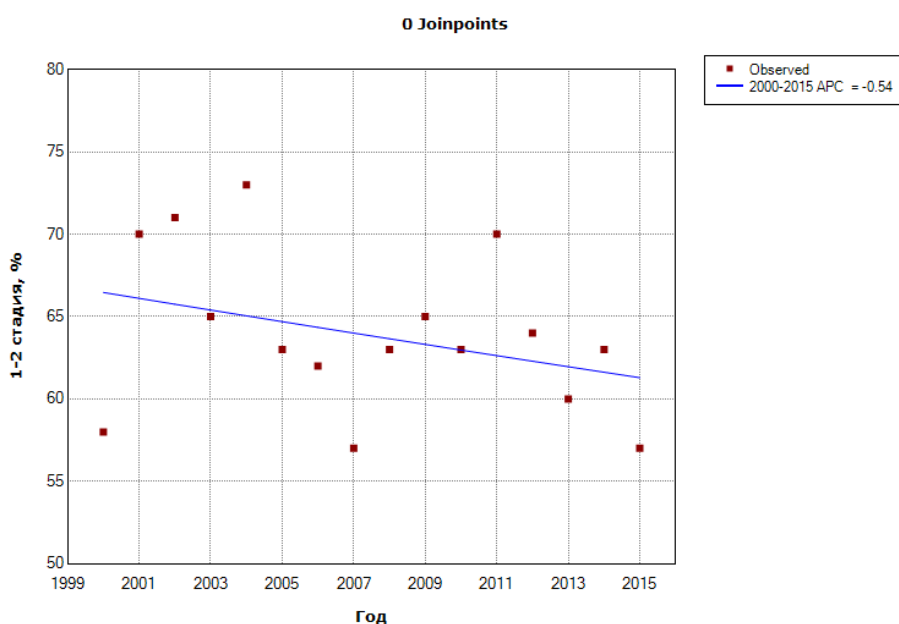


Рисунок 3.11. Динамика доли I+II стадии, РПК, АО в 2000-2015 гг. Сегментированная регрессия, 1 сегмент, 0 точек сопряжения.

При подобном анализе доли 4 стадии – после введения Национального проекта «Здоровье» доля 4 стадии достоверно снижалась на 5,4% в год, а после введения диспансеризации определенных групп населения достоверно возрастала на 5,4% в год (рис. 3.12).

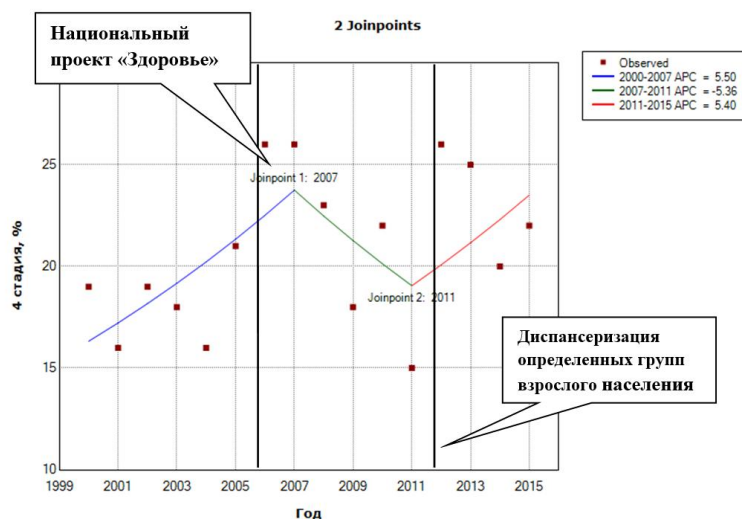


Рисунок 3.12. Динамика доли 4 стадии, РПК, АО до и после введения национального проекта «Здоровье» (2006 г.) и диспансеризации определенных групп населения (2012 г.).

Сегментированная регрессия, 3 сегмента.

Среди выбранных для анализа топографий РПК наиболее высокие СВП заболеваемости были зарегистрированы при локализации опухоли в прямой кишке (C20.9) – 9,9 и 12,1 на 100000 населения в 2000 и 2015 гг., соответственно. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости опухолями ректосигмоидного соединения (C19.9) были значительно ниже и также возрастали с 1,0 до 2,5 на 100000 населения. Уровни заболеваемости злокачественными опухолями анального канала (C21.0-8) в анализируемый период были стабильны на уровне 0,5 случаев на 100000 населения (рис. 3.13).

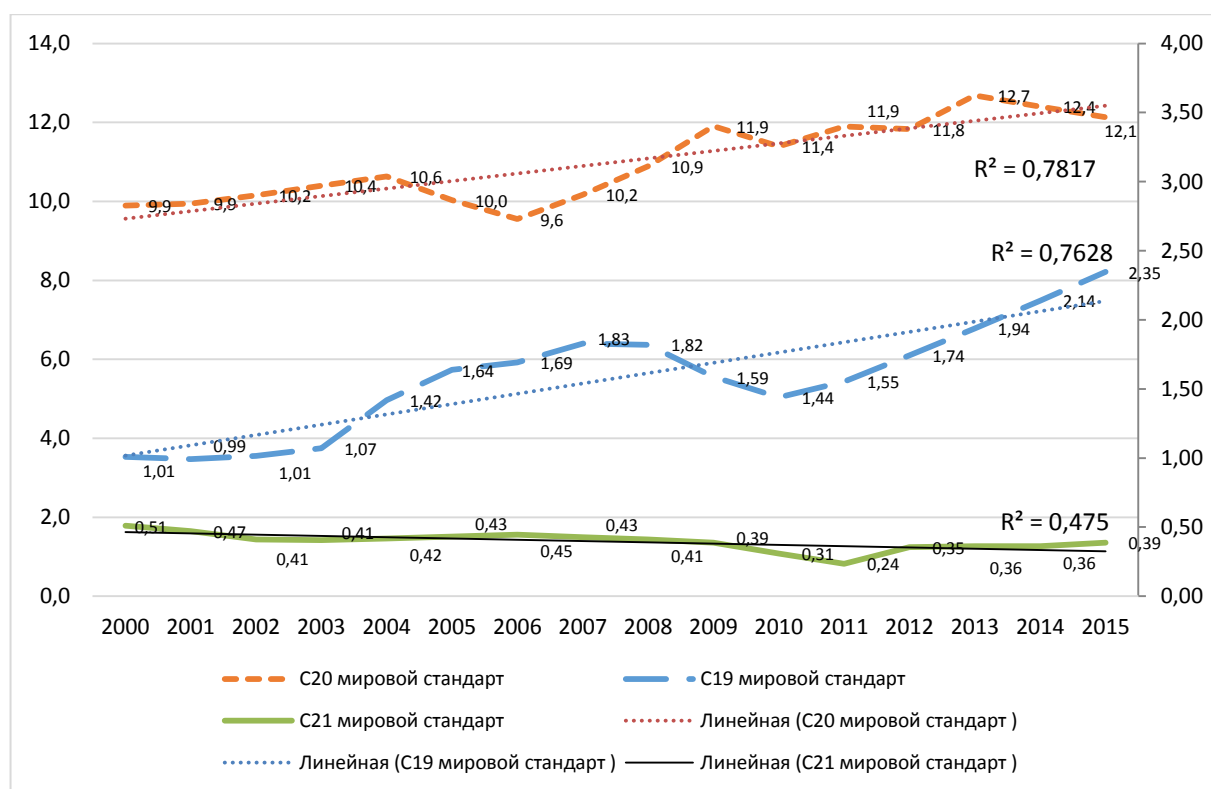


Рисунок 3.13. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК в зависимости от локализации (C19.9, C20.9, C21.0-8), Архангельская область, 2000-2015 гг.

Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости при локализации первичной опухоли в области ректосигмоидного соединения существенно варьировали на протяжении анализируемого периода. Наиболее стабильной оказалась регрессионная модель, содержащая две точки сопряжения (рис. 3.14А). Заболеваемость раком ректосигмоидного соединения толстого кишечника ежегодно возрастала на 12,6% (95% ДИ 5,0 – 20,6%, $p < 0,001$) с 2000 по 2007 гг., после этого был период недостоверного снижения заболеваемости на 9,0% с 2007 по 2011 гг. и статистически значимого повышения заболеваемости на 19,7% ежегодно (95% ДИ 1,6% – 41,0%, $p < 0,001$). При локализации опухоли в прямой кишке (C20.9) СВП заболеваемости после периода незначительного увеличения на 0,4% в год в течение 2000-2006 гг. достоверно возрастали на 2,5% (95% ДИ 1,5% – 3,5%, $p < 0,001$) ежегодно с 2006 по 2015 гг. (рис. 3.14Б). При опухолях анального канала (C21.0-8) наиболее стабильной оказалась регрессионная модель без точек сопряжения (рис. 3.14В). Средняя ежегодная убыль СВП заболеваемости составила 2,4% (95% ДИ 4,0% – 0,8%, $p < 0,001$) в год.

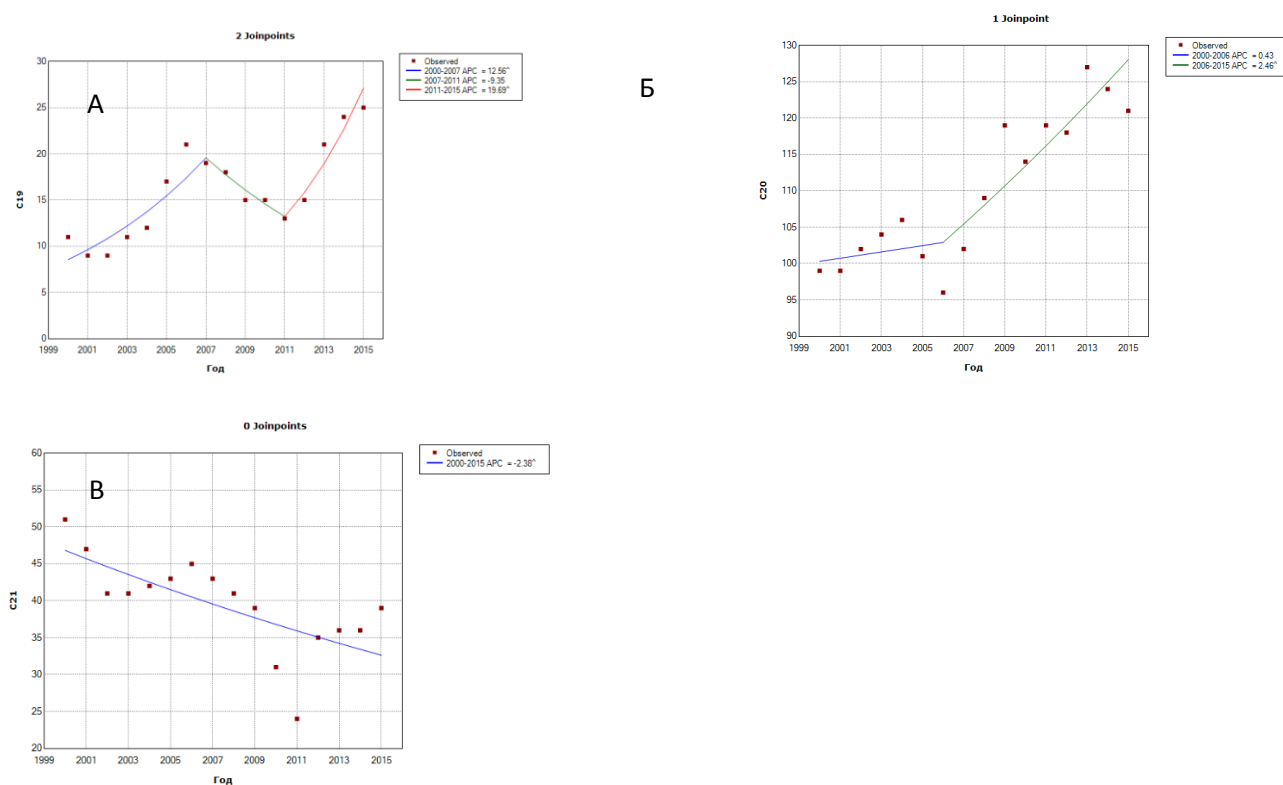


Рисунок 3.14. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости РПК в 2000-2015 гг. в зависимости от локализации: С19.9 (А), С20.9 (Б), С21.0-8 (В), данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Наиболее частым и преобладающим гистологическим вариантом опухоли ректосигмоидного отдела толстого кишечника и прямой кишки (С19.9-С20.9) является аденокарцинома [38]. Как видно на диаграмме (рис. 3.15), доля аденокарциномы в течение анализируемого периода варьировала слабо. Доля низкокодифференцированных опухолей (перстневидно-клеточный, слизистый рак) составляла, в среднем, 3% и оставалась стабильной на протяжении анализируемого периода. Прочие злокачественные опухоли включали нейроэндокринную карциному, меланому, плоскоклеточную карциному и другие. Положительным моментом является тенденция к снижению частоты гистологически неverified опухолей с 14 до 6% в течение анализируемого периода.

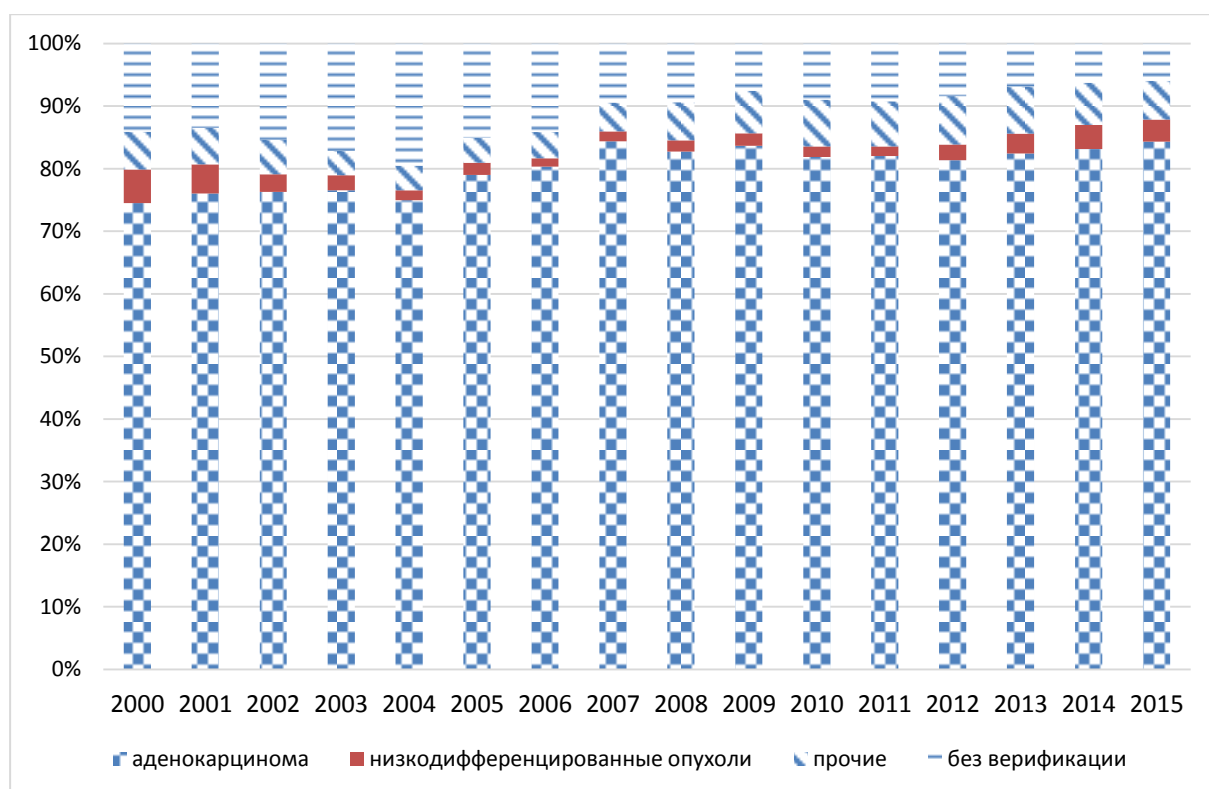


Рисунок 3.15. Динамика пропорции гистологических вариантов РПК (С19.9, С20.9),
Архангельская область, 2000-2015 гг.

Рак анального канала (С21.0-8) представляет собой особое злокачественное заболевание с преобладанием плоскоклеточного рака (рис. 3.16), отличающееся этиологией, клиникой, принципами лечения. Под вышеуказанным кодом топографии в анализируемый период ежегодно регистрировали до 16 новых случаев, при этом также встречались аденокарцинома, прочие гистологические варианты (меланома, карциноидная опухоль) и гистологически неverified опухоли. Как представлено на диаграмме, в течение анализируемого периода преобладала и возрастала доля плоскоклеточного рака анального канала. В 2013 г. опухолей анального канала не было зарегистрировано.

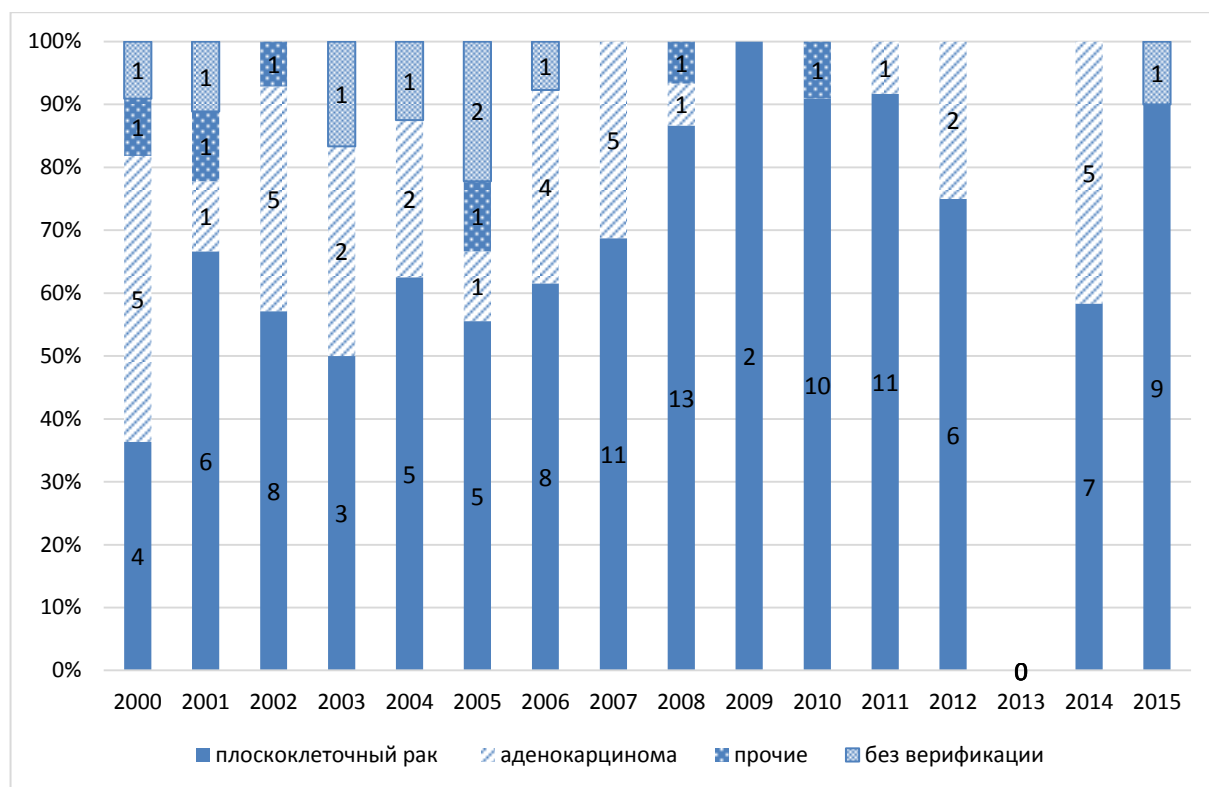


Рисунок 3.16. Динамика пропорции гистологических вариантов РПК (С21.0-8), Архангельская область, 2000-2015 гг.

При анализе динамики стандартизованных (мировой стандарт) показателей смертности в 2005-2015 гг. (минуя первые 5 лет наблюдения, когда эффект когорты наиболее заметен) тенденция к возрастанию смертности сохранялась: грубые показатели смертности при РПК 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 (рис. 3.17).

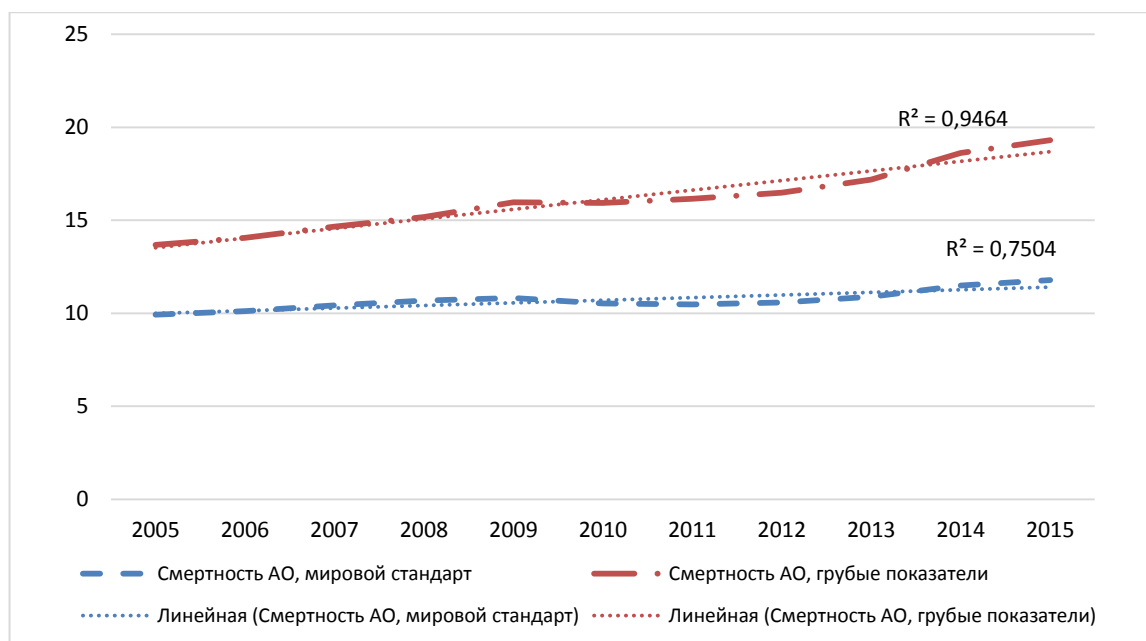


Рисунок. 3.17. Динамика грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности, С19.9-21.0-8, оба пола, 2005-2015, данные АОКР.

Стандартизованные по возрасту показатели смертности мужского населения от РПК значительно преобладали над женскими, составив в 2005 и 2015 гг. 14,4 и 19,9 на 100 000 (у мужчин) и 7,9 и 8,4 на 100 000 населения (у женщин) (рис. 3.18).

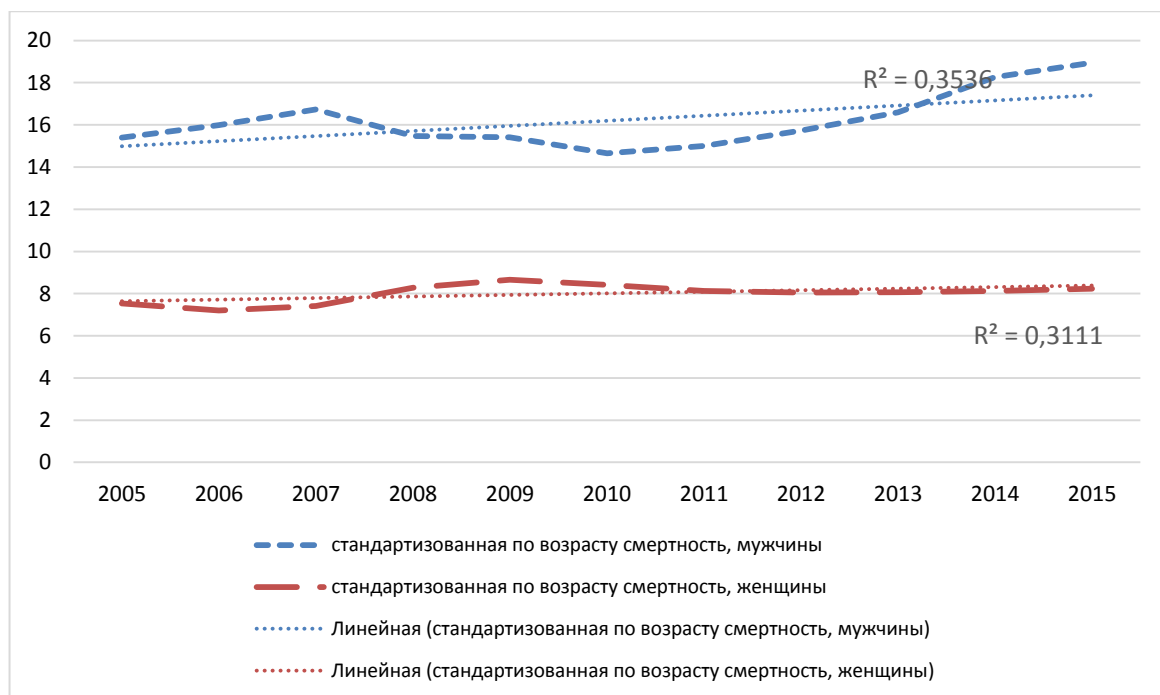


Рисунок 3.18. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей смертности от РПК у мужчин и женщин в 2005-2015 гг., данные АОКР.

При сегментированном анализе, тренд СВП смертности мужского населения статистически значимо возрастал на 6,5% в год с 2011 по 2015 гг. (95% ДИ 2,6 – 10,7%, $p < 0,001$) (рис. 3.19 А). Стандартизованные по возрасту показатели смертности женского населения увеличивались на 4% ежегодно с 2005 по 2009 гг., сменившись незначительным снижением на 0,7% в год с 2009 по 2015 гг. (рис. 3.19 Б).

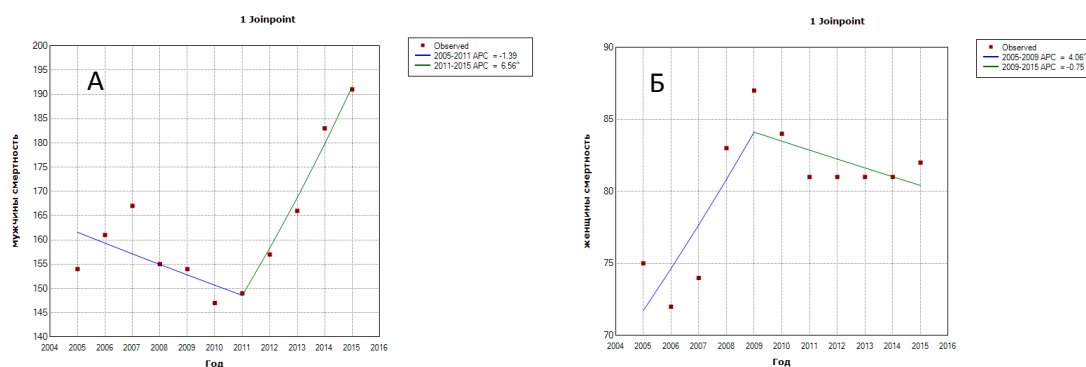


Рис. 3.19. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей смертности РПК у мужчин (А) и женщин (Б) в 2005-2015 гг., данные АОКР. Сегментированная линейная регрессия в Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA.

Наиболее высокие СВП смертности были зарегистрированы при локализации первичной опухоли в прямой кишке (С 20.9) – 8,4 и 10,1 на 100000 населения в 2005 и 2015 гг., соответственно. Стандартизованные по возрасту показатели смертности при опухолях ректосигмоидного соединения (С 19.9) и анального канала (С 21.0-8) были значительно ниже и составили 1,1 и 1,7; 0,5 и 0,3 на 100000 населения, соответственно (рис. 3.20).

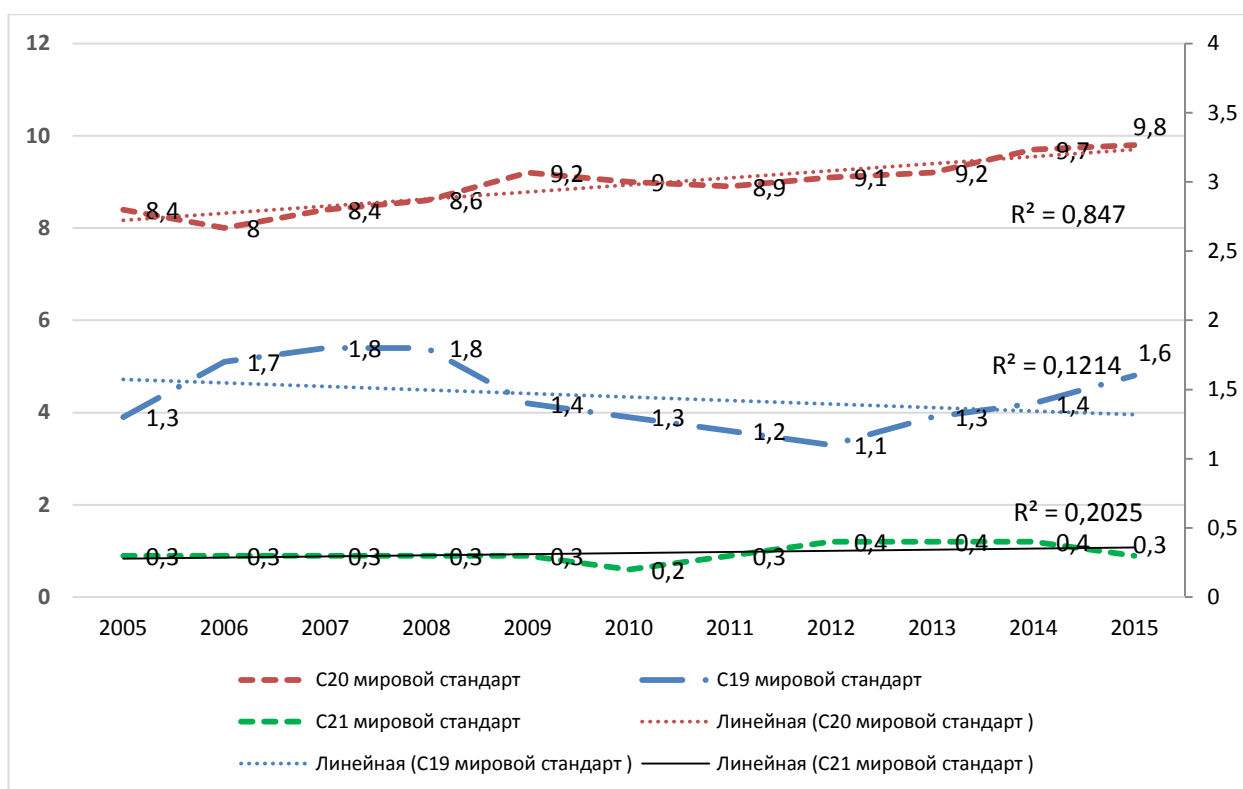


Рисунок 3.20. Стандартизованные по возрасту показатели смертности от РПК в зависимости от локализации (C19.9, C20.9, C21.0-8), Архангельская область, 2005-2015 гг.

При анализе причин смерти больных раком прямой кишки преобладали летальные исходы, связанные с прогрессированием злокачественного новообразования ободочной или прямой кишки, либо осложнениями его течения (83%). Второй по частоте причиной смерти были заболевания сердечно-сосудистой системы (9%), значительно реже регистрировались злокачественные новообразования другой локализации и цереброваскулярные нарушения (рис. 3.21).

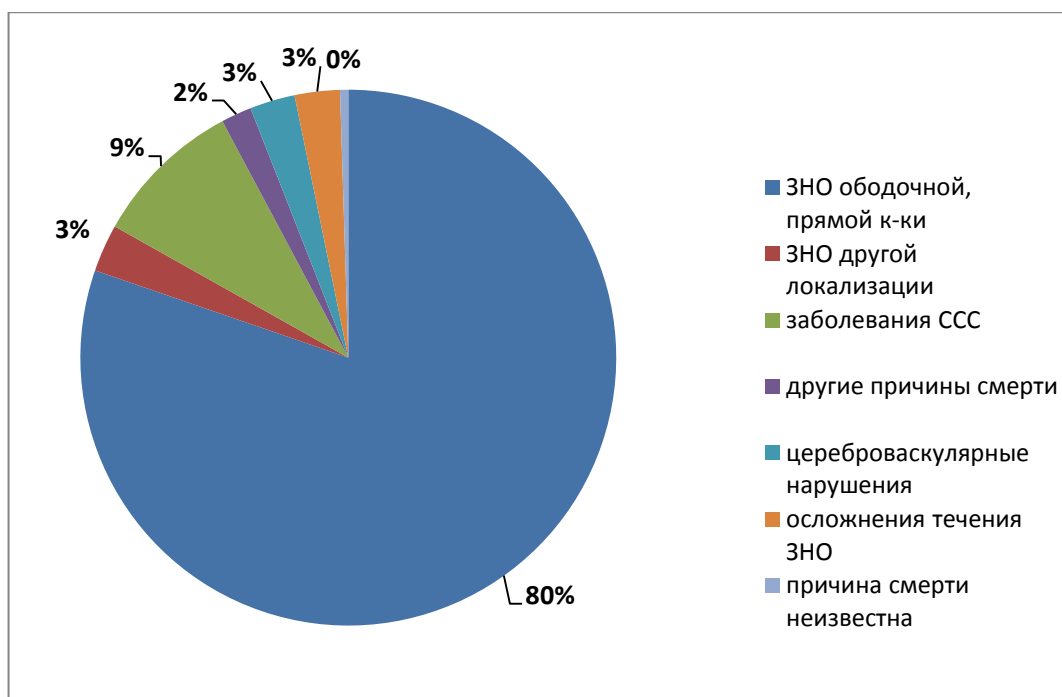


Рисунок 3.21. Структура причин смерти больных РПК (C19.9-C21.0-8) в Архангельской области, 2000-2015 гг., данные АОКР (в %)

В целом, результаты углубленного эпидемиологического анализа заболеваемости и смертности от РПК в АО согласуются с закономерностями изменения соответствующих эпидемиологических показателей в СЗФО (табл. 3.1 и 3.2).

Таблица 3.1.

Динамика числа случаев С19-21 (абс., %) у населения СЗФО РФ без посмертно учтенных

	1995-2005						2006-2016						
	муж		жен		оба пола		муж		жен		оба пола		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
С19	1804	17,2	2234	18,3	4038	17,8	2611	19,0	3318	21,7	5929	20,4	
С20	8034	76,5	9060	74,1	17094	75,2	10834	78,8	11154	73,1	21988	75,7	
С21	664	6,3	929	7,6	1593	7,0	313	2,2	806	5,2	1119	3,9	
С19-21	10502	100,0	12223	100,0	22725	100,0	13758	100,0	15278	100,0	29036	100,0	
С21	664	100,0	929	100,0	1593	100,0	313	100,0	806	100,0	1119	100,0	
в том числе													
С21	0	17	2,6	21	2,3	38	2,4	18	5,8	38	4,7	56	5,0
	1	116	17,5	319	34,3	435	27,3	184	58,7	637	79,0	821	73,4
	2	2	0,3	3	0,3	5	0,3	3	1,0	3	0,4	6	0,5
	8	529	79,6	586	63,1	1115	70,0	108	34,5	128	15,9	236	21,1

Таблица 3.2.

Динамика числа случаев С19-21 населения СЗФО РФ с посмертно учтенными

	1995-2005						2006-2016						
	муж		жен		оба пола		муж		жен		оба пола		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
С19	1952	16,5	2468	17,7	4420	17,1	2858	19,2	3676	21,9	6534	20,6	
С20	8783	74,1	9986	71,4	18769	72,7	11698	78,5	12275	73,1	23973	75,7	
С21	1117	9,4	1527	10,9	2644	10,2	342	2,3	833	5,0	1175	3,7	
С19-21	11852	100,0	13981	100,0	25833	100,0	14898	100,0	16784	100,0	31682	100,0	
С21	1117	100,0	1527	100,0	2644	100,0	342	100,0	833	100,0	1175	100,0	
в том числе													
С21	0	17	1,5	22	1,4	39	1,5	23	6,7	42	5,0	65	5,5
	1	117	10,5	326	21,3	443	16,8	198	57,9	649	77,9	847	72,1
	2	2	0,2	3	0,2	5	0,2	3	0,9	3	0,4	6	0,5
	8	981	87,8	1176	77,1	2157	81,5	118	34,5	139	16,7	257	21,9

Таким образом, грубый и стандартизованный показатели заболеваемости и смертности РПК в АО за анализируемый период времени возросли и, при этом, превышают аналогичные российские показатели. После внедрения ДОГВН заболеваемость РПК у женщин возрастала значительно более высокими темпами, чем в предшествующий период, в то же время у мужчин не зарегистрировано изменений линейного тренда заболеваемости РПК. Показатели заболеваемости РПК сельского населения значительно превышали заболеваемость жителей городов [9].

Аденокарцинома наиболее частый и преобладающий гистологический вариант опухоли ректосигмоидного отдела толстого кишечника и прямой кишки (С19.9-С20.9). При этом доля низкодифференцированных опухолей (перстневидно-клеточного, слизистого и др.) в течение анализируемого периода была стабильной, составляя 3%. В течение анализируемого периода преобладала и возрастала доля плоскоклеточного рака анального канала (С 21.0-8) [10].

Глава 4. Тренды и краткосрочный прогноз заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области (по данным областного канцер-регистра)

Проведен анализ трендов заболеваемости раком прямой кишки в АО в 2000-2015 гг. и на его основе составлен краткосрочный прогноз заболеваемости до 2018 г. [11]. Исходные временные серии заболеваемости раком прямой кишки представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1.

Грубые (оба пола) и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости РПК для различных групп населения Архангельской области в период с 2000 по 2015 (данные АОКР).

Год	Абсолютные значения, оба пола	Заболеваемость грубые оба пола	Заболеваемость мировой стандарт оба пола	Мужчины АО мировой стандарт на 10 000	Женщины АО мировой стандарт на 10 000	Город АО мировой стандарт на 10 000	Село АО мировой стандарт на 10 000
2000	198	14.4	11.4	14.8	10.1	9.3	15.1
2001	201	14.6	11.4	14.1	10.2	9.1	15.9
2002	202	15.1	11.5	14.4	10.1	9.4	15.9
2003	204	15.5	11.8	14.9	10.1	9.5	17.2
2004	214	16.2	12.1	16.3	9.7	9.7	17.4
2005	220	16.4	12.2	16.2	9.9	9.4	17.7
2006	204	16.6	12.1	16.2	9.9	9.4	16.9
2007	214	17.6	12.7	16.7	10.5	10.1	17.8
2008	252	18.4	13.1	16.9	10.9	10.7	17.5
2009	229	19.8	13.7	18.2	11.3	11.2	18.4
2010	260	19.6	13.2	18.1	10.8	10.6	17.2
2011	239	20.4	13.6	19.6	10.5	10.8	18.1
2012	252	20.8	13.6	19.1	10.8	11.3	17.1
2013	254	22.9	15.1	20.8	12.2	12.4	19.4
2014	310	23.4	15.1	20.3	12.6	12.4	19.9
2015	263	23.5	15.1	20.3	12.6	12.3	20.4

На первом этапе анализа показатели заболеваемости протестированы на стационарность методом Дики-Фуллера. Как видно из табл. 2, ни один из анализируемых рядов исходно не прошел этого теста. На втором этапе для приведения рядов к стационарному виду и уменьшения их дисперсии были взяты первые или вторые разности их значений и натуральные логарифмы. В итоге, все ряды были приведены к стационарному виду.

Таблица 4.2.

Анализ динамики стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК в 2000 – 2015 гг. на стационарность (статистика теста Дики –Фуллера, значимость на уровне 0,05).

До приведения к стационарному виду			t - статистика	p
Абсолютные значения	Расширенный тест Дики-Фуллера		-4,595538	0,0125
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,759743	
Грубые показатели, оба пола	Расширенный тест Дики-Фуллера		-1,619917	0,7229
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Стандартизованные показатели, оба пола	Расширенный тест Дики-Фуллера		-2,172957	0,4606
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Мужское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-0,387678	0,8866
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,098896	
Женское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-2,325461	0,3924
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Городское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-2,144718	0,4737
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Сельское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-3,536714	0,0776
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,828975	

После приведения к стационарному виду			t - статистика	p
Абсолютные значения	Расширенный тест Дики-Фуллера		-3,944351	0,0454
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Грубые показатели, оба пола	Расширенный тест Дики-Фуллера		-5,757905	0,0036
	5% уровень	5% уровень	-3,875302	
Стандартизованные показатели, оба пола	Расширенный тест Дики-Фуллера		-8,450585	0,0001
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Мужское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-6,410701	0,0002
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,098896	
Женское население	Расширенный тест Дики-Фуллера		-5,780971	0,0035
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Городское население	Расширенный тест Дики -Фуллера		-6,372751	0,0016
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,875302	
Сельское население	Расширенный тест Дики -Фуллера		-3,404252	0,0327
	Уровень и критическое значение	5% уровень	-3,144920	

На третьем этапе были построены модели и спрогнозированы значения для проверки точности прогноза. Для этого спрогнозированное на 2015 г. значение показателя заболеваемости для каждого из временных рядов сравнивалось с фактическим его значением (табл. 4.3).

Таблица 4.3.

Тестирование точности прогноза стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК на 2015 год на основе приведенных к стационарному виду временных рядов 2000-2014 гг.

Показатель	Прогноз		Фактические значения
		2015	2015
Заболеваемость абсолютные значения, оба пола	Прогноз	321	263
	Верхняя граница доверительного интервала	380	
	Нижняя граница доверительного интервала	268	
Заболеваемость грубые показатели	Прогноз	24,0	23,5
	Верхняя граница доверительного интервала	24,8	
	Нижняя граница доверительного интервала	23,1	
Заболеваемость, стандартизованные показатели оба пола	Прогноз	15,1	15,1
	Верхняя граница доверительного интервала	16,0	
	Нижняя граница доверительного интервала	14,3	
Заболеваемость мужчины	Прогноз	20,8	20,3
	Верхняя граница доверительного интервала	22,9	
	Нижняя граница доверительного интервала	18,8	
Заболеваемость женщины	Прогноз	12,8	12,6
	Верхняя граница доверительного интервала	14,1	
	Нижняя граница доверительного интервала	11,7	
Заболеваемость, городское население	Прогноз	12,7	12,3
	Верхняя граница доверительного интервала	13,8	
	Нижняя граница доверительного интервала	11,6	
Заболеваемость сельское население	Прогноз	20,2	20,4
	Верхняя граница доверительного интервала	22,3	
	Нижняя граница доверительного интервала	18,3	

Точность модели в пределах анализируемого периода оказалась достаточно высокой. Фактические значения заболеваемости для 2015 года не только находятся в доверительном интервале прогноза, но и отличаются от точечных значений прогноза на один знак после запятой. Это позволяет говорить о

достаточной точности выбранных моделей. Фактическое значение абсолютного числа заболевших оказалось меньше нижней границы доверительного интервала прогноза, что свидетельствует о том, что представленная модель для расчета абсолютного числа заболевших недостаточно точная. В этой связи этот показатель не был использован для прогнозирования в дальнейшем.

На заключительном этапе построен прогноз для изучаемых уровней заболеваемости на период 2016 - 2018 гг. При этом произведена переоценка параметров модели: прогнозные значения, представленные в виде натуральных логарифмов, были экспонированы. На рис. 4.1 представлена модель динамических рядов 2000-2015 гг. и ближайший прогноз показателя стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК (оба пола).

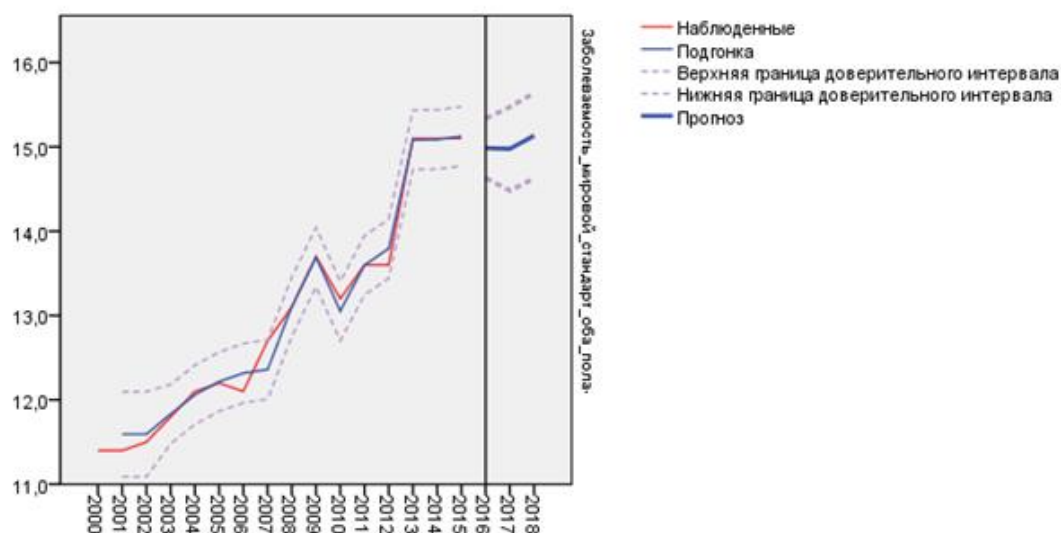


Рисунок 4.1. Прогноз стандартизованной по возрасту заболеваемости раком прямой кишки в Архангельской области (оба пола). Модель ARIMA.

Результаты прогноза с добавлением фактических значений, полученных позднее, представлены в табл. 4.4.

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

Как видно, 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.

В целом анализ временных рядов заболеваемости (грубые и стандартизованные по возрасту показатели) РПК в Архангельской области за период с 2000 по 2015 гг. с прогнозом на ближайшие три года с использованием модели ARIMA показал хорошее согласование с фактическими данными. Его можно использовать для планирования ресурсов на диагностику и лечение больных с данной патологией [11]. В то же время, прогнозирование на основе нестабильных данных, основанных на малых числах и поэтому подверженных флуктуациям (например, относительно невысокий показатель заболеваемости в 2015 г.) может влиять на точность предсказания.

Глава 5. Влияние Национальных проектов в области онкологии на выживаемость больных раком прямой кишки: популяционный анализ

Проведен эпидемиологический анализ выживаемости больных раком прямой кишки в 2000-2017 гг. по данным канцер-регистра АО [12]. Из взятых для анализа выживаемости 4173 больных РПК, за период наблюдения 3167 (75,8%) погибли.

Показатели опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) для всех больных РПК в АО за 2000-2017 годы составили: однолетняя – 65,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 63,6 – 66,5%), пятилетняя - 31,8% (95% ДИ 30,3-33,4%) (рис. 5.1). Медиана выживаемости составила 33,5 мес. (95% ДИ 32,2-34,8%).

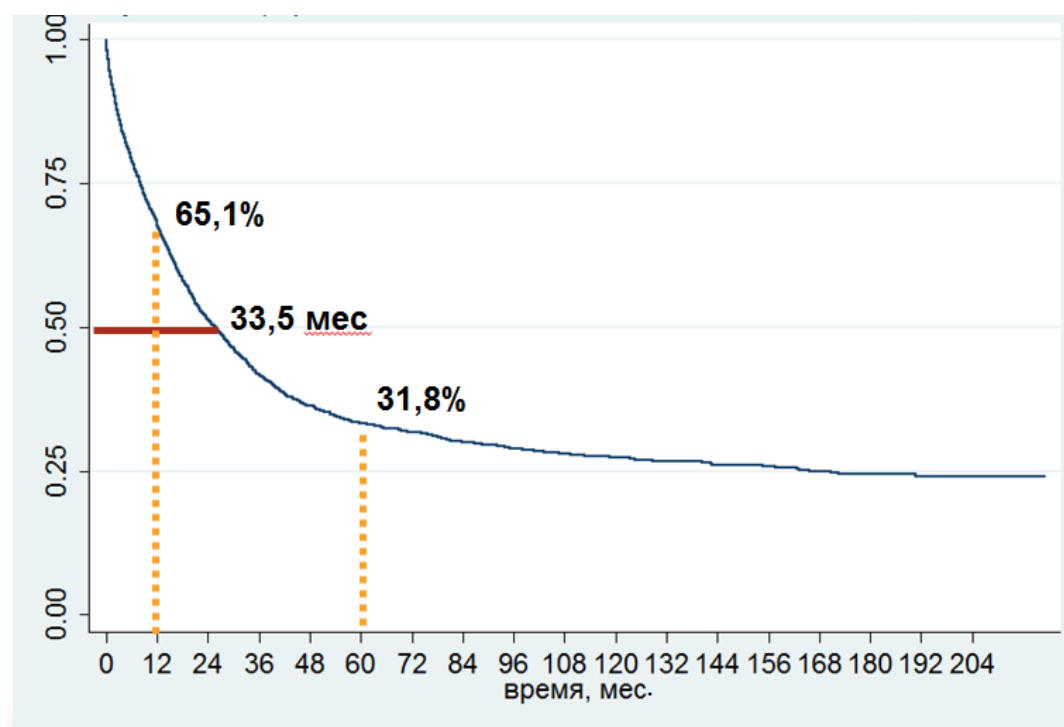


Рисунок 5.1. Опухолеспецифическая выживаемость больных раком прямой кишки в АО в 2000-2017 гг.

Выявлены различия в выживаемости в зависимости от места жительства. Выше выживаемость городского населения АО (33%, 95% ДИ 31,0 – 35,1), чем у жителей сельской местности (29,8%, 95% ДИ 27,5 – 32,4). Медиана выживаемости у жителей городов – 34,6 мес. (95% ДИ 32,9-36,3), сельской местности – 31,7 мес. (95% ДИ 29,7 – 31,8). Различия статистически значимы, $p < 0,001$ (рис. 5.2).

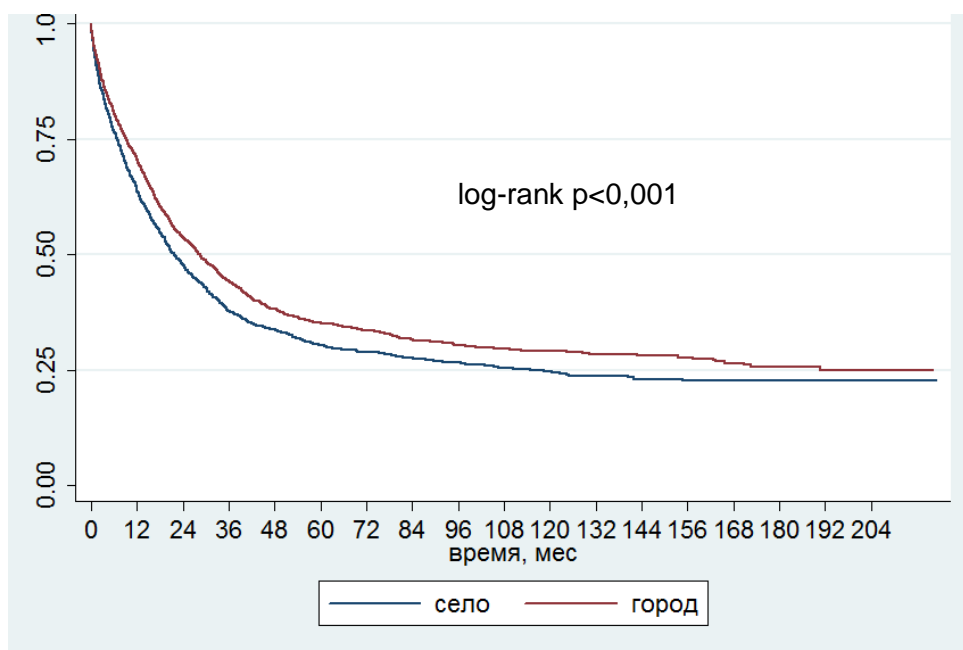


Рисунок 5.2. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г.
в зависимости от места жительства.

Показатель пятилетней ОСВ при РПК в АО статистически значимо выше среди женского населения (33,8%, 95% ДИ 31,6 – 35,9), чем мужского (29,6%, 95% ДИ 27,4 – 31,8) (рис. 5.3).

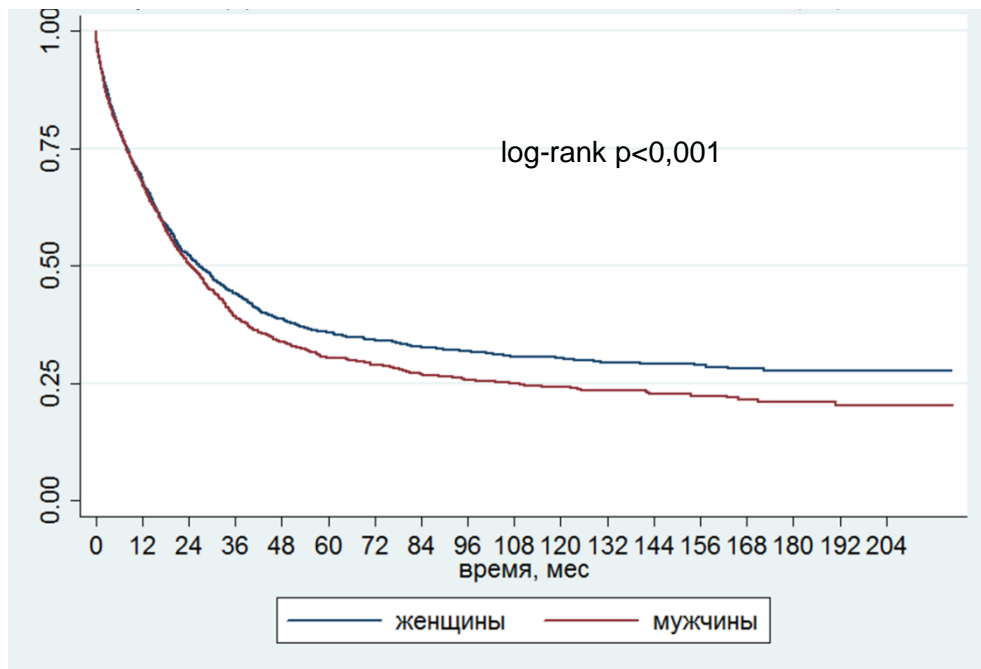


Рисунок 5.3. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г.
в зависимости от пола.

Выявлена прямая зависимость между возрастом и выживаемостью при РПК. Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости наблюдаются в младших

возрастных группах. В дальнейшем, с увеличением возраста показатели ОСВ статистически значимо снижаются (рис. 5.4).

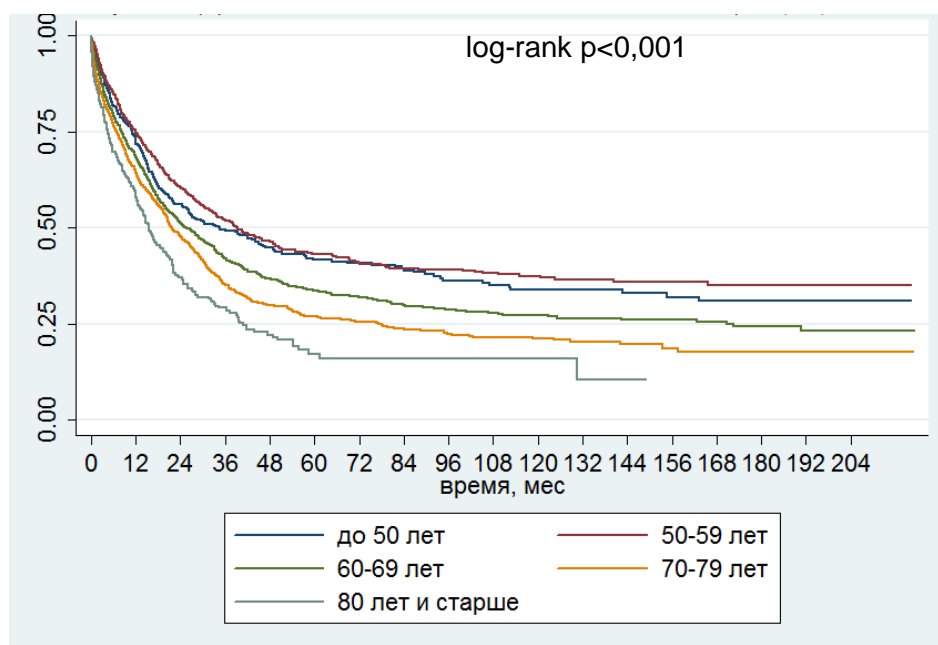


Рисунок 5.4. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г. в зависимости от возраста.

Выявлена обратная зависимость между стадией РПК и показателями выживаемости. При первой стадии пятилетняя выживаемость самая высокая и составляет 69,2% (95% ДИ 64,8 – 73,2), при четвертой стадии – 4,2% (95% ДИ 2,8 – 5,9), при неизвестной стадии – 18,2% (95% ДИ 13,0 – 23,9). Обращают на себя внимание очень близкие показатели пятилетней выживаемости при 2 и 3 стадии – 33,8% (95% ДИ 31,5 – 36,1%) и 35,1% (95% ДИ 30,0 – 40,3%) (рис. 5.5).

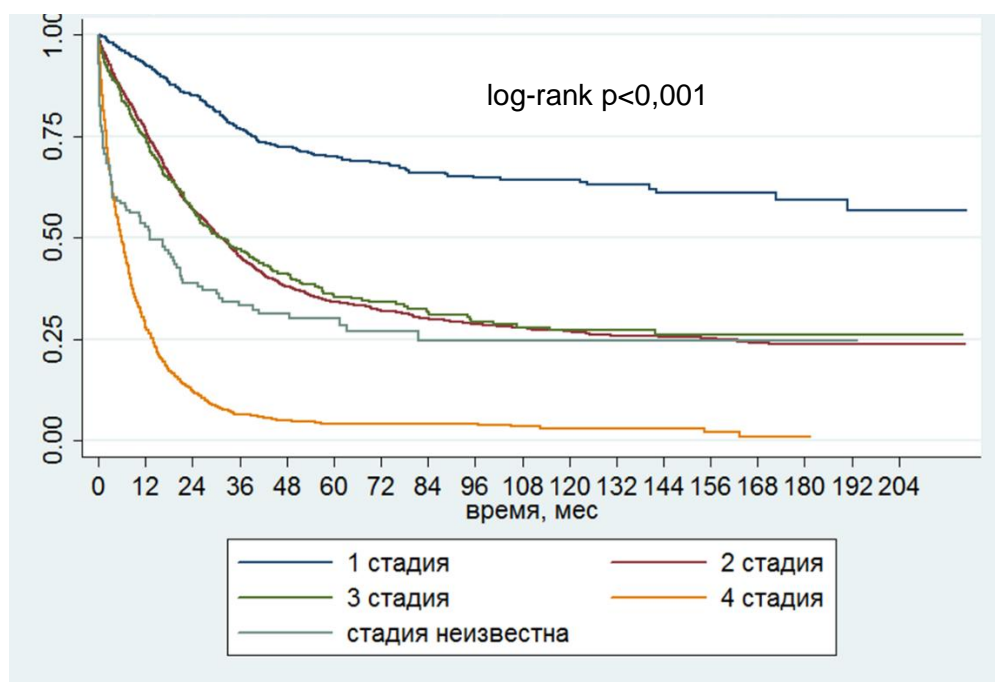


Рисунок 5.5. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г. в зависимости от стадии заболевания.

При дальнейшем анализе установлены статистически значимые различия выживаемости при 2 и 3 стадиях РПК (70,9 (95% ДИ 56,1-95,0) мес. против 43,3 (95% ДИ 32,3-67,2) мес. у больных, получавших хирургическое и комбинированное лечение (рис. 5.6А). В отсутствие хирургического стадирования показатели выживаемости при 2 и 3 стадиях не различались – 22,6 (95% ДИ 20,8-24,7) мес. против 22,0 (95% ДИ 16,5-28,4) мес., соответственно, рис. 5.6Б.

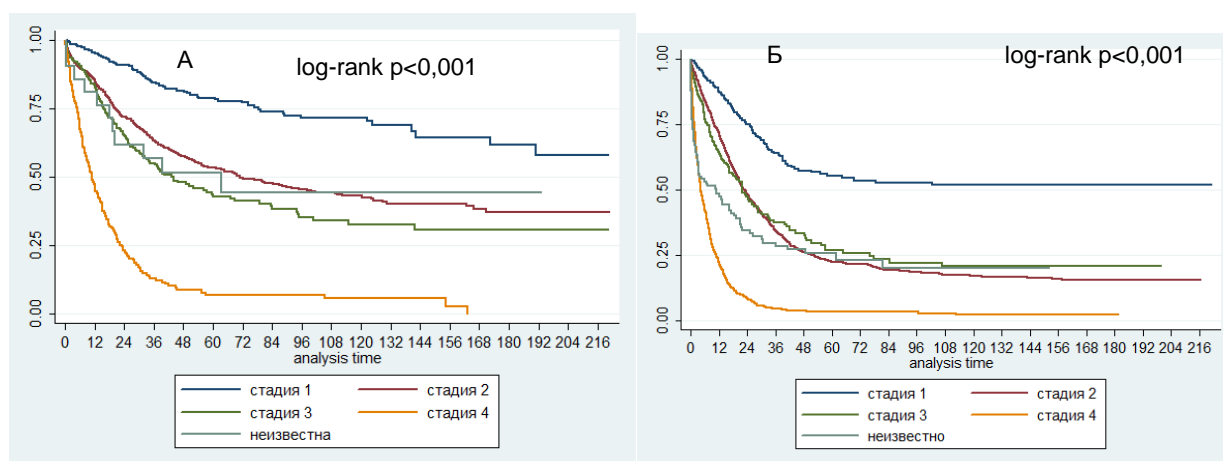


Рисунок 5.6. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г. в зависимости от стадии заболевания А) у больных, получавших хирургическое/комбинированное лечение, Б) при паллиативном/симптоматическом лечении.

Выявлены статистически значимые различия в выживаемости в зависимости от вида лечения. Наиболее высокими были показатели при радикальном хирургическом и комбинированном лечении, при паллиативном специальном лечении и отсутствии сведений о лечении – существенно ниже. 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) в группах хирургического, комбинированного, паллиативного лечения и в группе с отсутствием данных о лечении, соответственно (рис. 5.7).

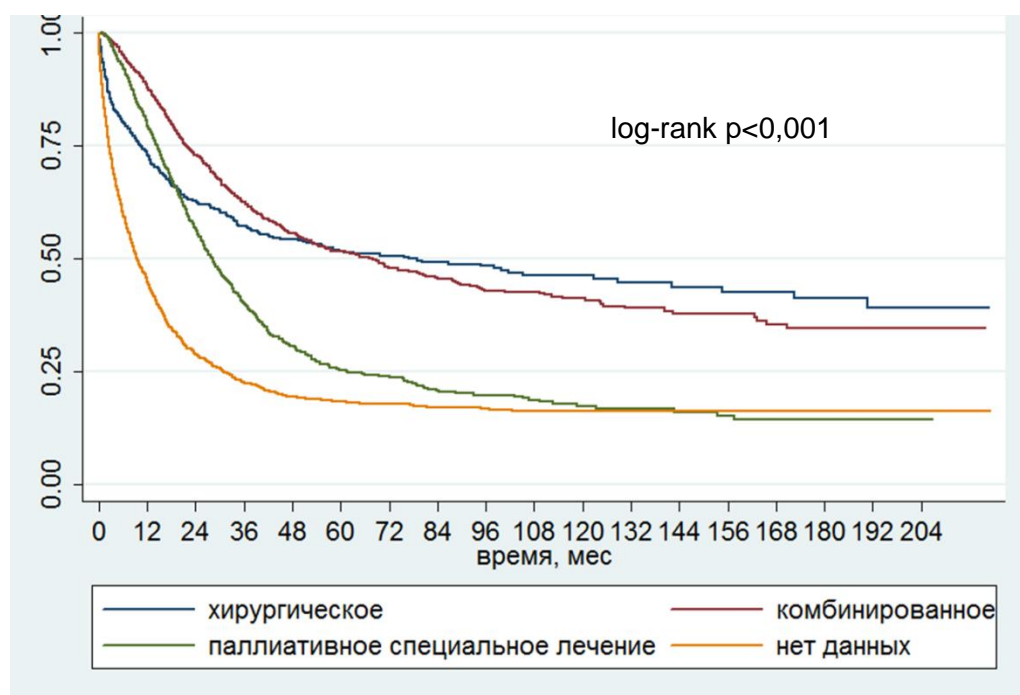


Рисунок 5.7. Опухолеспецифическая выживаемость больных РПК в АО в 2000-2017 г. в зависимости от вида лечения.

При анализе кумулятивных показателей ОСВ больных РПК (табл. 5.1, рис. 5.8) обнаружены значимые различия в выживаемости в зависимости от временного периода. Установлено, что в более позднем временном периоде показатели выживаемости больных РПК были статистически значимо выше, $\chi^2=32,72$, $p<0,0001$.

Кумулятивные показатели опухолеспецифической выживаемости больных РПК в зависимости от временного периода.

Интервал, мес.	N	Выживаемость, %	95% ДИ
2000-2006 гг.			
12	1453	62,6	60,0 – 65,1
24	864	44,9	42,3 – 47,5
36	598	35,8	33,2 – 38,3
48	456	30,7	28,3 – 33,2
60	375	27,8	25,4 – 30,2
2007-2012 гг.			
12	1451	65,1	62,5 – 67,5
24	896	49,1	46,4 – 51,7
36	651	39,8	37,2 – 42,4
48	506	34,7	32,1 – 37,2
60	426	32,0	29,5 – 34,5
2013-2017 гг.			
12	1467	67,7	65,2-70,1
24	843	53,7	50,9-56,4
36	491	45,2	42,2-48,2
48	279	40,5	37,3-43,7
60	140	37,4	33,7-41,1

Примечание. РПК – рак прямой кишки. ДИ – доверительный интервал

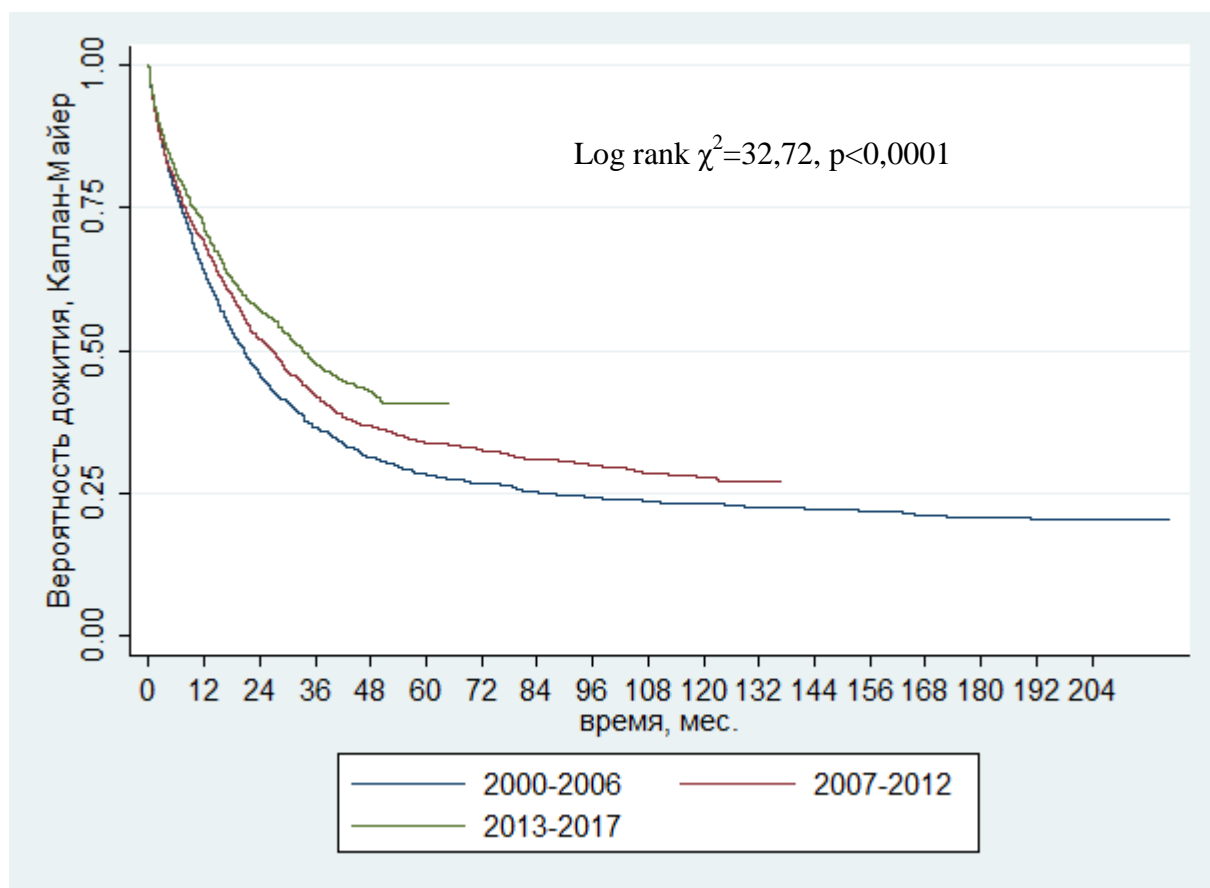


Рисунок 5.8. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов с РПК в АО в 2000-2017 гг. в зависимости от периода лечения.

Для всей выборки (N=4173) была построена модель пропорциональных рисков опухолеспецифической выживаемости Кокса. Исходное отношение рисков (ОР) смерти от РПК в зависимости от временного периода составляло 0,86 ($p=0,001$, 95% ДИ 0,79-0,95) и 0,74 ($p<0,001$, 95% ДИ 0,67-0,824) в 2007-2012 и 2013-2017 гг., соответственно, что говорит о статистически значимом снижении риска смерти в поздних временных периодах по сравнению с первым (2000 – 2006 гг.), взятым в качестве референтного.

Введение переменной стадия в регрессионную модель привело к снижению регрессионного коэффициента до 0,82 ($p<0,001$, 95% ДИ 0,76-0,9) и 0,71 ($p<0,001$, 95% ДИ 0,65-0,8) в 2007-2012 и 2013 и 2017 гг., соответственно. Следующая переменная возраст еще более снизила регрессионные коэффициенты до 0,8 ($p<0,001$, 95% ДИ 0,74-0,9) в 2007-2012 гг. и 0,68 ($p<0,001$, 95% ДИ 0,62-0,78) в 2013-2017 гг. Введение в модель переменных пол и место жительства не оказало

существенного влияния на значения коэффициентов.

Наконец, введение переменной вид лечения привело к значительному уменьшению различий в прогнозе ОСВ: ОР 0,94 ($p=0,209$, 95% ДИ 0,86-1,03) и 0,85 ($p=0,001$, 95% ДИ 0,75-0,93) в 2007-2012 и 2013-2017 гг., в сравнении с первым временным периодом.

В последующем анализе установлено, что в период после 2012 г. увеличилась доля больных, получивших хирургическое, комбинированное и специальное паллиативное лечение, в сравнении с предыдущими временными периодами, а также снизилась доля пациентов, не получивших противоопухолевое лечение (табл. 5.2).

Таблица 5.2.

Распределение больных РПК в зависимости от вида проведенного лечения по временным периодам

Вид лечения	Временной период (доля больных, получивших лечение, %)		
	2000-2006	2007-2012	2013-2017
хирургическое	11,6%	16,8%	19,5%
комбинированное	17,4%	23,5%	23,9%
специальное паллиативное	17,2%	24,6%	26,1%
симптоматическое	53,8%	35,1%	30,5%

Примечание. РПК – рак прямой кишки.

Окончательная множественная регрессионная модель ОСВ со всеми учтенными эпидемиологическими факторами представлена в табл. 5.3.

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

Примечание: ОР – отношение рисков смерти от рака прямой кишки (РПК) и связанных с ним причин, ассоциированное с факторами прогноза. ДИ – доверительный интервал.

Как видно из таблицы, 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 в нашем анализе оказали также 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, установлено статистически значимое улучшение показателей пятилетней ОСВ при РПК с 28% в 2000-2006 гг. до 32% в 2007-2012 гг., после внедрения Национального проекта «Здоровье» и 37% в 2013-2017 гг., во время действия ДОГВН, обусловленное, главным образом, расширением использования потенциально куративных хирургического и комбинированного лечения [12].

Заключение (обсуждение результатов)

Рак прямой кишки сегодня является одним из наиболее часто выявляемых и смертельных онкологических заболеваний в мире и в России. Его эпидемиологическая оценка по критериям заболеваемости, смертности, выживаемости крайне важна для планирования ресурсов здравоохранения, организации противораковой борьбы [59,84, 88].

Корректная оценка бремени рака (англ. cancer burden) и эффективности его диагностики и лечения возможна с помощью регистрации и прослеживания каждого случая рака на основе данных канцер-регистров. Подобные оценки возможны и реализуются на уровне региона, нации и в рамках международных проектов (GLOBOCAN, CI-5, CONCORD) [54, 55, 90, 91, 92].

Мониторинг эффективности выполнения национальных программ в области онкологии, и при РПК, в частности, целесообразно выполнять не только (и не столько) на основании изменения показателей смертности, но и по показателям относительной выживаемости, более качественно оценивающим общую организацию профилактики, диагностики и лечения рака, а также с помощью анализа трендов заболеваемости и доли ранних стадий, как показателей первичной эффективности скрининга рака [29, 30, 31, 32, 33, 34, 73, 93]. Перед исследованием была поставлена цель провести эпидемиологический анализ заболеваемости, смертности и выживаемости больных РПК в 2000-2017 гг. в СЗФО на примере Архангельской области по данным Архангельского областного канцер - регистра.

Исходя из цели исследования, мы последовательно проанализировали структуру эпидемиологических показателей и динамику заболеваемости и смертности при раке прямой кишки в СЗФО и Архангельской области в 2000-2015 годах; на основе динамических рядов заболеваемости в 2000-2015 гг. провели краткосрочный прогноз уровней этих эпидемиологических показателей на три года; выполнили подробный анализ динамики выживаемости при раке прямой кишки в 2000-2017 годах в Архангельской области и СЗФО, проанализировали факторы, влияющие на нее. В течение исследуемого периода произошло введение

двух проектов общенационального масштаба, направленных на модернизацию системы здравоохранения. В этой связи мы попытались оценить влияние этих программ на показатели заболеваемости, выживаемости и смертности. По нашим данным, это первый подобный анализ для опухолей данной локализации в Российской Федерации.

Грубые показатели заболеваемости РПК (оба пола) на 100000 населения в течение анализируемого периода статистически значимо возрастали на 3,6% ежегодно, при этом в сравнении с показателями по Российской Федерации уровень заболеваемости РПК в АО несколько выше [18]. Показатели стандартизованной по возрасту заболеваемости РПК для обоих полов в АО были существенно выше, чем в среднем в РФ [18]. Более высокие значения грубых показателей заболеваемости по сравнению со стандартизованными показателями при РПК в АО объясняются существенно большей долей населения старшего возраста в АО по сравнению с мировой популяцией, так как риск развития РПК повышается с возрастом [23]. Более того, за период с 2000 по 2014 гг. доля населения старше 50 лет в АО увеличилась на 11%, что также делает необходимой стандартизацию, компенсирующую влияние возраста на заболеваемость: исходя из наших данных, только вследствие постарения прирост заболеваемости составлял 1,6% в год [10]. Прирост заболеваемости в 2012-2015 гг., преимущественно за счет старших возрастных групп, может быть следствием внедрения диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) [9].

По данным литературы, другими факторами риска возникновения РПК является «западный образ жизни», включающий ожирение, сидячий образ жизни и высококалорийную, богатую жирами диету с дефицитом клетчатки [115]. Также, некоторые исследования показывают, что низкий уровень образования связан с более высоким потреблением алкоголя, который, в свою очередь, ассоциирован с повышенным риском РПК [35, 44].

Значение этих факторов в рамках данного исследования трудно оценить по отдельности, но суммарный их вклад привел к увеличению заболеваемости РПК в

АО в течение анализируемого периода примерно на 2% в год. Это делает необходимым усиление первичной профилактики РПК и колоректального рака в целом, включающей поддержание здоровой массы тела, диету, регулярные физические упражнения [75].

Заболеваемость РПК в АО в течение анализируемого периода у мужского населения возрастала стабильно на 2,7% в год [9], к концу анализируемого периода значительно превысив среднероссийский показатель [18]. Неизменность тренда свидетельствует о вероятном отсутствии влияния на этот показатель общенациональных мероприятий. Напротив, темп прироста заболеваемости РПК женского населения стал активнее возрастать с 2011 года и к 2015 году сравнялся с общероссийским показателем [9]. Последнее может отражать влияние введения программ по модернизации системы здравоохранения, в частности, ДОГВН, и большую приверженность к ней женского населения.

Уровни СВП заболеваемости сельского населения были значительно выше, чем городского, что требует более глубокого изучения. Возможно, это связано с особенностями питания и экономической ситуацией на селе: бóльшая склонность к вредным привычкам (повышенное употребление алкоголя, курение), бóльшее потребление животного белка, однако, данная гипотеза требует проверки [130]. Важным также представляется тот факт, что доля I стадии РПК среди городского населения выше.

Активный темп прироста заболеваемости после 2005 года и более высокая, сравнительно с сельским, доля I стадии у городского населения, по-видимому, отражают проводимые мероприятия, связанные с модернизацией системы здравоохранения в рамках Национального проекта «Здоровье», а именно: насыщение учреждений общелечебной городской сети новой диагностической аппаратурой, способной распознать опухоль на ранних стадиях. В то же время, можно предположить, что увеличение темпа прироста СВП заболеваемости сельского населения с 2012 года связано с повышением доступности и качества оказания медицинской помощи населению, а также усилением профилактической направленности в здравоохранении после начала программы ДОГВН [9,10].

Это согласуется с данными литературы: так, риск заболеть колоректальным раком у сельских жителей Северной Каролины (США) был в 1,4 раза выше, чем у городских, но после коррекции на недавнее прохождение скрининга (фекальный тест на скрытую кровь, колоноскопия, либо сигмоидоскопия), эти различия стали статистически незначимы [103].

Более того, согласно данным регистрового исследования из Калифорнии, США, включавшего более 120,000 пациентов, проживание на селе было ассоциировано с более поздней стадией на момент установления диагноза, нерадикальной лимфаденэктомией у больных с I-III стадией колоректального рака, а также меньшей вероятностью назначения химиотерапии при III стадии заболевания. В дополнение проживание в сельской местности было ассоциировано с более низкой опухолеспецифической выживаемостью больных колоректальным раком [71]. Все это может свидетельствовать о большей доступности к раннему выявлению злокачественных опухолей прямой кишки у жителей городов и ограниченном доступом к квалифицированной диагностике и лечению у сельского населения.

Повышение доступности и качества оказания медицинской помощи населению, усиление профилактической направленности в здравоохранении - такие цели были поставлены перед проектами, проводимыми на национальном уровне. Внедрение скрининговых проектов в разных странах сопровождается, по данным литературы, увеличением заболеваемости и доли I стадии РПК, что, в дальнейшем, приводит к увеличению выживаемости и снижению смертности больных с данной опухолью [67, 81].

Нами была выдвинута гипотеза, что введение Национального проекта «Здоровье» привело к улучшению ранней диагностики РПК за счет насыщения кадрами первичного звена системы здравоохранения, что могло бы привести к увеличению числа детальных осмотров (пальцевое исследование прямой кишки) больных, обращающихся за медицинской помощью и, как следует из вышеперечисленного, увеличению доли бессимптомных, ранних стадий РПК. Эффектом ДОГВН может являться более частое выявление скрытой крови в

каловых массах при первичных диспансерных осмотрах с последующим дополнительным обследованием, консультацией врача-хирурга, врача-колопроктолога на «втором» этапе диспансеризации и выявлением ранних форм РПК [9].

В нашем анализе наиболее стабильная линейная регрессионная модель, описывающая временной тренд доли I стадии, не содержала точек сопряжения. Однако форсированное введение двух точек сопряжения привело к выявлению периода недостоверного снижения доли I стадии на 7% ежегодно после введения Национального проекта «Здоровье» и затем к статистически незначимому увеличению этой доли на 7% в период после введения ДОГВН, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии, но все же недостаточной эффективности адресных мер по ранней диагностике РПК в рамках ДОГВН [9].

Мы также не выявили значимых изменений тренда динамики I- II стадии РПК – она недостоверно снижалась на протяжении всего анализируемого периода на 0,5%. На наш взгляд, динамика изменений показателей доли II стадии РПК не может быть индикатором ранней диагностики РПК, так как, в отличие от бессимптомной I стадии, она чаще является «клинически значимой» - сопровождается симптомами (кровотечения, запоры и др.), которые вынуждают больных самих обратиться за помощью [9].

После введения Национального проекта «Здоровье» наблюдалось снижение доли IV стадии РПК на 5%, однако, период после введения ДОГВН ознаменовался недостоверным увеличением доли IV стадии с 15% в 2011 году до 22% в 2015 году [9, 10]. Необходимо отметить, что в хронологически этот же период в рамках модернизации системы здравоохранения в АО произошло «перевооружение» диагностической техники на более современные мультиспиральные компьютерные и магнитно-резонансные томографы [14], что, скорее всего, поспособствовало более частому выявлению клинически незначимых метастазов, которые ранее не могли быть распознаны.

Значительная вариация СВП заболеваемости злокачественными новообразованиями ректосигмоидного соединения и анального канала

обусловлены, по-видимому, небольшим количеством ежегодно регистрируемых опухолей данной локализации. Поэтому даже незначительное увеличение или уменьшение количества случаев может повлечь за собой серьезное, но, в то же время, статистически не значимое изменение показателя.

По данным литературы, доля низкодифференцированных опухолей среди всех гистологических вариантов злокачественных новообразований прямой кишки составляет, в среднем, 20% [116]. По нашим данным, в течение анализируемого периода доля низкодифференцированных опухолей составила 3%, что требует дополнительного изучения [10]. С другой стороны, по данным популяционного исследования из США, проведенному на базе SEER с 1998 по 2001 гг., доля низкодифференцированных опухолей была невелика и составила около 2%, что согласуется с данными нашего исследования [139].

Преобладающим гистологическим вариантом среди опухолей анального канала является плоскоклеточный рак, однако, частота аденокарциномы среди злокачественных образований данной локализации может варьировать от 9 до 13% [133]. По нашим данным, доля аденокарциномы была значительно выше (до 30%), что может быть обусловлено кодированием опухолей нижнеампулярного отдела прямой кишки как рака анального канала (С 21.9) в базе данных регистра [10].

Соотношение показателей смертности и заболеваемости характеризуется индексом достоверности учета (ИДУ) [33], 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. Вариации значений ИДУ (0,65-1,03) для рака ректосигмоидного соединения (С19.9) и анального канала (С21.0-8) недостоверны, в связи с небольшим количеством случаев опухолей данных локализаций.

По данным проекта Международного агентства по исследованию рака GLOBOCAN, ИДУ для колоректального рака за 2012 год в США составил 0,36, в сравнении со странами Восточной Европы (на примере Словакии и Чехии), где ИДУ равнялись 0,42 и 0,39, соответственно, что говорит о высокой эффективности скрининга, проводимого в США на популяционном уровне [91]. Агрегированный индекс достоверности учета для рака ректосигмоидного соединения, прямой кишки и анального канала (C19.9, C20.9, C21.0-8) в Российской Федерации составил в 2012 и 2015 гг. - 0,6 и 0,55 [18], соответственно, что превышает показатели ИДУ в США и странах Восточной Европы. Международный опыт показывает, что только внедрение эффективных программ популяционного скрининга в России может привести к снижению смертности от колоректального рака [127, 145, 153].

К числу главных индикаторов эффективности организации онкологической помощи в Федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» [43], относится грубый показатель смертности от ЗНО. Другими индикаторами определены доля ЗНО на ранних (I-II) стадиях, удельный вес больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, показатель одногодичной летальности. Обсуждение этих индикаторов ведется в течение нескольких последних лет, на разных площадках, в том числе на заседаниях профильной комиссии по онкологии МЗ РФ. При всей дискуссионности прочих индикаторов, наиболее обсуждаемым можно считать грубый показатель смертности.

Так, в указе Президента РФ №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» к 2018 году предполагалось снизить уровень смертности от ЗНО до 192,8 на 100 000 населения [37]. Грубый показатель смертности от ЗНО в 2017 г. составлял 197,8 на 100 000 населения [18]. Новый целевой индикатор, установленный Президентом в майском указе 2018 года [45] и Федеральном проекте – снижение уровня онкологической смертности к 2024 году до 185 случаев на 100 000 населения. При этом в Национальном проекте «Здравоохранение» к тому же времени планируется достичь увеличения ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет. То есть процесс

«старения» населения неминуемо продолжится, вероятно, даже ускорится, если рождаемость останется на прежнем уровне. Например, по данным Архангельского отделения Росстата, за последние 18 лет при общем снижении численности населения области более чем на 200 тыс., доля населения 50 лет и старше возросла на 10% (рис. 6.1).

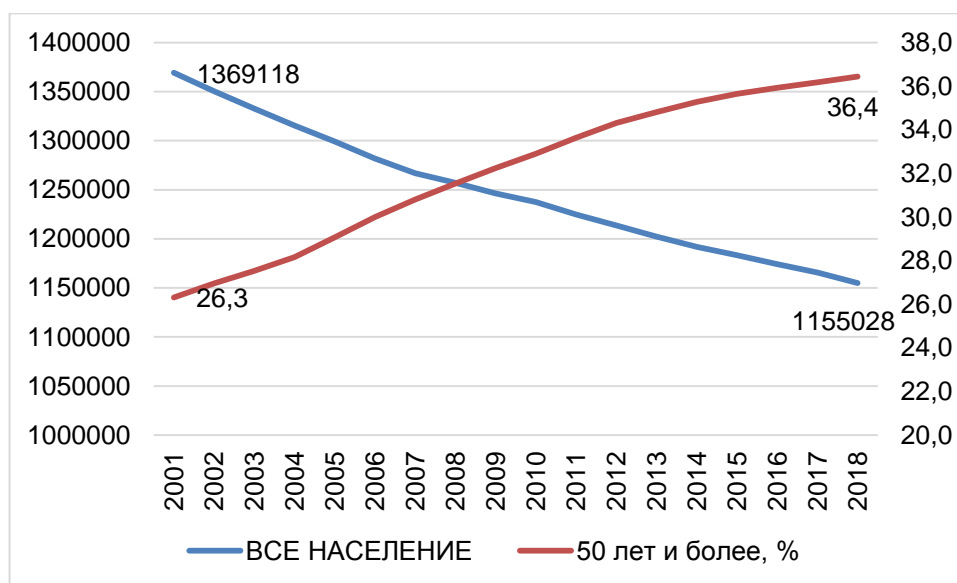


Рисунок 6.1. Динамика общей численности и доли населения 50 лет и старше в Архангельской области в 2001-2018 гг. (на основе данных Архангельского отделения Росстат).

Один этот фактор приводит к неминуемому возрастанию заболеваемости, поскольку риск всех злокачественных опухолей увеличивается с возрастом [56, 117, 144, 150]. Если будет возрастать численность населения в более старших возрастных группах, то лица, избежавшие с помощью высоких технологий смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, будут пополнять когорту высокого риска ЗНО.

Разумеется, возраст не единственный, хотя и самый мощный фактор риска ЗНО и РПК. Для каждого типа рака существует множество факторов риска. Некоторые из них, как и возраст, неконтролируемы, большинство (курение, употребление алкоголя, ожирение, ВПЧ и др.) – поддаются коррекции. Мероприятия в рамках первичной профилактики рака способны привести к снижению заболеваемости и, параллельно, смертности от ЗНО.

При уже состоявшемся раке прямой кишки индивидуальный риск умереть от него также зависит от множества факторов, но в основном – от степени

распространенности опухоли при первичной диагностике и доступа к современному эффективному лечению.

Внедрение скрининговых проектов в разных странах сопровождается также первоначальным увеличением заболеваемости и доли I стадии РПК, что в дальнейшем приводит к снижению смертности и увеличению выживаемости больных с данной опухолью [67, 80, 81, 117, 126].

Таким образом, эффективность собственно организации онкологической помощи не может быть измерена с помощью индикатора смертности, даже если этот показатель будет стандартизован по возрасту. Таким индикатором может быть в гораздо большей степени выживаемость онкологических больных. В отличие от смертности, этот показатель измеряется у уже заболевших и демонстрирует летальность от той или иной формы рака [73]. Этот показатель давно и прочно используется в эпидемиологической статистике экономически развитых стран мира [54, 55, 83, 110, 119]. С помощью расчета относительной (нетто-) выживаемости можно не только оценивать эффективность проектов, направленных на улучшение организации онкологической помощи, но и сравнивать их уровни между различными регионами и странами. Успешное участие России в международной программе мониторинга выживаемости при основных злокачественных опухолях CONCORD [54, 55], позволяет надеяться на то, что этот показатель в дальнейшем будет взят на вооружение в нашей стране.

Популяционный анализ выживаемости при РПК, основанный на индивидуальных данных больных из ракового регистра - по нашим данным, первый в России. Показатель 5-летней выживаемости составил 32%, что согласуется с российскими показателями (31%) в исследовании CONCORD 3, значительно ниже, чем в Корее и Австралии, где показатель 5-летней выживаемости составляет 70%, а также ниже, чем в странах Северной и Западной Европы, Канаде и Израиле – 60-69% [12]. Такие же низкие показатели 5-летней ОСВ (а именно меньше 50%) наблюдаются не только в России, но также в Польше, Словакии, Хорватии, Болгарии, Таиланде и Индии [54].

Анализ влияния на выживаемость исходных факторов привел к выявлению некоторых закономерностей. Различия в выживаемости в зависимости от места жительства обусловлены, по-видимому, меньшей доступностью медицинской помощи среди жителей сельской местности [12]. Это согласуется с результатами эпидемиологического регистрового исследования из Южной Австралии, в котором, несмотря на присутствие системы здравоохранения с декларативно универсальным доступом к помощи, отмечены социально-экономические и региональные различия в выживаемости при колоректальном раке. Авторы указывают на значительно более высокие показатели ОСВ среди пациентов с потенциально излечимым КРР, проживающих в наиболее развитых социально-экономических районах, в сравнении с жителями из отдаленных областей (ОР 0,75, (95%ДИ 0.62-0.91)). В исследовании также приводятся различные объяснения социально-экономических отличий в выживаемости при КРР, такие как различия в схемах скрининга, распределении по исходной стадии заболевания, факторах образа жизни, сопутствующих болезнях, доступе к медицинским услугам и неравенстве в лечении [61].

Выявлены статистически значимо более высокие показатели ОСВ при РПК среди женщин, сравнительно с мужским населением [12], что согласуется с ранее выявленными результатами о большей приверженности к ДОГВН женского населения, что способствует выявлению РПК на более ранних стадиях, ведь как представлено в нашем анализе, выживаемость больных находится в обратной зависимости от стадии болезни. В целом наши результаты согласуются с литературными данными [102, 112].

По данным нашего эпидемиологического исследования установлены близкие показатели пятилетней ОСВ при 2 и 3 стадии РПК [12]. Это отражает сравнительно невысокую хирургическую активность, ведь 3 стадия РПК – это, прежде всего, хирургический диагноз, подтверждающий метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, удаленных в ходе оперативного лечения [19, 151]. Это подтверждается и нашими результатами: очевидны различия в выживаемости при 2 и 3 стадии РПК у больных, получивших хирургическое и

комбинированное лечение, а также идентичность показателей ОСВ в отсутствие хирургического стадирования опухоли [12]. Однако, сведения о проведенном хирургическом лечении доступны лишь у половины пациентов, включенных в АОКР. Ранее нами было представлено распределение пациентов в зависимости от стадии РПК (рис. 3.8). По-видимому, 2 стадия РПК у неоперированных больных может быть недооценена и включать в себя пациентов с хирургически нестадированным РПК 3 стадии.

В нашем анализе установлено существенное повышение уровня пятилетней ОСВ в периоды после внедрения Национальных проектов с 27 до 37%. Регрессионная модель с пошаговым введением переменных позволила отдельно оценить влияние различных исходных факторов на выживаемость больных РПК [12].

Введение переменной стадия, имеющей самостоятельное влияние на прогноз, привело к снижению отношения рисков смерти от РПК, что говорит об отсутствии влияния этого фактора на различия в выживаемости и увеличения доли ранних опухолей в поздние временные периоды [12]. В то же время, необходимо учитывать, что внедрение новых методов диагностики в последнее время могло позволить чаще выявлять несколько более благоприятный по прогнозу РПК IV стадии, за счет улучшения выявления «мелких» метастазов. В результате применения современной диагностической аппаратуры искусственное повышение выживаемости будет наблюдаться при всех стадиях РПК как за счет «очистки» более ранних стадий от случаев с «мелкими», клинически незначимыми метастазами, которые ранее не могли быть диагностированы, так и при 4 стадии за счет добавления к ней этих более благоприятных по прогнозу случаев заболевания (так называемый, эффект Роджерса) [140].

Снижение регрессионного коэффициента при введении переменной возраст, также «сыгравшей» в множественной модели, говорит о большей частоте диагностики и лечения более пожилым больным, имеющим значительно более высокий риск смерти, в поздние периоды анализа, что вполне согласуется с данными других эпидемиологических исследований [132, 135, 138].

Уменьшение различий в значениях отношений рисков смерти от РПК произошло только после коррекции на вид лечения. Безусловно, одним из важнейших эффектов внедрения Национальных проектов является большее вовлечение больных РПК в программы лечения. Результаты проведенного исследования подтверждают, что в более поздних временных периодах произошло расширение показаний к выполнению радикального хирургического, комбинированного и специального паллиативного лечения. В множественной регрессионной модели специальное лечение давало преимущество в ОСВ перед симптоматическим лечением либо наблюдением [12].

Вообще, частота резекционного хирургического лечения может оказывать существенное влияние на прогноз выживаемости при РПК. Так, по данным исследования [62], в котором на основании данных Национальных раковых регистров были подвергнуты сравнению показатели относительной выживаемости у больных РПК в Англии, Дании, Швеции и Норвегии, трехлетний показатель составил 69,7%, 72,5%, 74,1%, и 75,0%, соответственно. Различия между Англией и Норвегией были особенно выраженными при II-IV стадиях – 86,4%, 75,5%, 48,4% против 94,1%, 83,4%, 57,3%. Авторы считают, что такие существенные различия в выживаемости были связаны с значимо меньшей частотой применения резекционной хирургии, особенно у пожилых больных – 54,4 и 24,1% больных РПК в возрасте 75-84 и 85+ лет в Англии сравнительно с 63,0 и 43,2% в Норвегии, соответственно.

Поэтому более низкие показатели выживаемости у больных пожилого возраста, обнаруженные в нашем исследовании и ряде других [12, 69, 87, 143], в значительной степени могут быть обусловлены *необоснованно* ограниченным доступом этой категории больных к радикальному лечению. В то же время для улучшения понимания этих различий требуются более детальные сведения о сопутствующих заболеваниях и соматическом статусе пациентов.

Тем не менее, в итоговой модели множественной регрессии различия в выживаемости между периодами остаются значимыми, вероятно, вследствие наличия других факторов, повлиявших на прогноз. Появление и применение в

позднем временном периоде новых лекарственных препаратов, конформных методик лучевой терапии [4, 114], модификация методов хирургического лечения, безусловно, повлияли на прогноз выживаемости больных РПК, но отдельная оценка роли этих факторов в рамках эпидемиологического анализа по регистровым данным невозможна.

В этом смысле более надежным измерением служит относительная (нетто-) выживаемость, которая была использована в качестве измерения в эпидемиологических исследованиях в Европе [119]. При расчете этого показателя не требуются конкретные причины смерти, он рассчитывается, как отношение наблюдаемой выживаемости к ожидаемой, исчисленной по показателю смертности от всех причин.

Согласно нашим данным, наблюдается существенное отставание российских показателей относительной выживаемости при РПК от соответствующих показателей в Европе. Однако и между российскими показателями относительной выживаемости существуют значительные вариации. Последние могут быть связаны с неполной регистрацией смертей в регионах с наиболее высокими значениями выживаемости (на показатель выживаемости может существенное влияние оказать возрастная структура населения). К сожалению, в ряде регионов России своевременное получение данных о смерти больных в связи с неправильно трактуемым отдельными чиновниками законом о защите персональных данных (Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 31.12.2017)), невозможно. Это ведет к *завышению* показателей выживаемости вследствие появления «бессмертных», чьи смерти были не зарегистрированы. Необходима дополнительная проверка в регионах, где эти показатели существенно *ниже* средних. В целом расчет относительной выживаемости программными средствами требует очень серьезного контроля качества данных и накопления опыта работы [12].

При планировании ресурсов здравоохранения для диагностики и лечения онкологических заболеваний крайне важным является прогнозирование количества новых случаев данной патологии. В нашей работе проведен анализ по

оценке и прогнозированию динамики заболеваемости при РПК в Российской Федерации [11].

Так, заболеваемость РПК и число новых случаев неуклонно растет. Более того, после стандартизации по возрасту, и, таким образом, исключения его влияния на показатели заболеваемости РПК, их значения также повышались и в целом, и во всех анализируемых подгруппах населения. Это может говорить о том, что в Архангельской области действие факторов, способствующих развитию РПК, продолжается [11]. К таким факторам риска РПК можно отнести «западный образ жизни», включающий ожирение, сидячий образ жизни и высококалорийную, богатую жирами диету с дефицитом клетчатки, а также низкий уровень образования, который связан с более высоким потреблением алкоголя [25, 35, 44, 86, 115]. Последнее может объяснить на 80% более высокие уровни заболеваемости РПК среди сельских жителей. Научные данные о повышенном потреблении крепких алкогольных напитков на селе немногочисленны [44], поэтому для детального изучения влияния этого фактора на заболеваемость требуется отдельное исследование другого формата.

Повышение заболеваемости РПК может быть также связано с введением ДОГВН с 2013 г. (приказы МЗ РФ № 1006н от 03.12.2012) и 36ан от 03.02.2015), предусматривающей определение скрытой крови у лиц в возрасте 48-75 лет в кале раз в три года [39]. Мероприятия в рамках ДОГВН могли привести к увеличению числа выявленных клинически не манифестированных случаев РПК. Ранее нами было показано, что после введения ДОГВН в Архангельской области повысилась доля первой стадии, что косвенно подтверждает это предположение.

Согласно прогнозу, наблюдается рост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости РПК [11]. С практической же точки зрения, для планирования конкретных профилактических, диагностических, лечебных мероприятий всегда важно знать не показатель, а точное число случаев. С учетом имеющихся тенденций к неуклонному старению населения Архангельской области даже при снижении его численности, согласно нашему прогнозу, можно ожидать дальнейший ежегодный прирост числа новых случаев РПК. В этой связи

ресурсы здравоохранения для обеспечения пациентов высококвалифицированной медицинской помощью не должны снижаться.

При этом, более высокие, сравнительно с прогнозными показателями, значения грубых показателей заболеваемости и близкое к верхней границе доверительного интервала предсказания абсолютное число заболевших могут быть связаны с эпидемиологической интервенцией – введением ДОГВН. В результате улучшения вторичной профилактики РПК в рамках этого текущего Национального проекта могло значительно увеличиться число выявленных больных пожилого возраста без клинических проявлений заболевания. Это предположение нуждается в дальнейшем анализе.

Исследования, основанные на анализе базы данных канцер-регистра, имеют свои достоинства и ограничения. Наиболее существенным ограничением нашего исследования является то, что популяционный анализ не может включать в себя подробные характеристики, доступные в клинических исследованиях: детализированный социальный портрет пациента, данные о факторах риска, подробная гистологическая характеристика опухоли, полноценные данные о диагностике и лечении (схемы химио-, таргетной терапии, использование современных методик лучевой терапии одинаково кодируются в базе данных регистра). Огромный вклад вносят и социально-экономические факторы (уровень жизни населения, уровень безработицы, сохранение уровня финансирования здравоохранения и других отраслей социальной инфраструктуры, влияющих на здоровье населения и др.), поэтому однозначно определить степень влияния выбранных нами факторов на собственно онкологические показатели невозможно. В этой связи, найденные закономерности могут быть связаны с вышеуказанными и другими смешивающими факторами, не учтенными в исследовании.

Сильной стороной нашего популяционного анализа является его высокая статистическая мощность. Для оценки заболеваемости и смертности в исследование был включен 3721 случай РПК, зарегистрированный в Архангельской области за шестнадцатилетний период, а для оценки

выживаемости - 4173 случая РПК за восемнадцатилетний период. За последние одиннадцать лет было проанализировано 2187 случаев смерти от РПК в АО. Это значительно превышает число больных, обычно участвующих в клинических исследованиях, и дает возможность обнаружить значимые тенденции даже при небольшой фактической разнице между сравниваемыми группами. Что немаловажно, в отличие от госпитального и клинического анализа, только регистровые исследования позволяют оценить влияние социальных факторов, таких как место проживания, на заболеваемость, структуру распределения по стадиям, а также выживаемость при РПК.

Другой стороной, определяющей достоинство популяционного исследования, является создание устойчивой статистической модели. При построении прогноза все фактические значения уровней заболеваемости в анализируемых группах населения оказались в пределах доверительного интервала рассчитанных значений: модель не содержала «выбросов», что позволяет надеяться, что прогнозные значения заболеваемости в различных подгруппах будут близки к фактическим.

Таким образом, в настоящем исследовании дана популяционная эпидемиологическая оценка заболеваемости, смертности 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, варьирувавших 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. Необходимо внедрение 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 литературы

1. Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж. и др. Показатели заболеваемости и смертности рака прямой кишки, выявленного при колоректальном скрининге. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2016. - № 4. - С. 415-419.
2. Архангельскстат [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://arhangelskstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/arhangelskstat/ru/statistics/ (дата обращения 29.04.2019).
3. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т.57. – №3. – С.279–285.
4. Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. и др. Междисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки // Поволжский онкологический вестник. - 2015. - №4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdistsiplinarnyy-podhod-v-lechenii-raka-pryamoj-kishki> (дата обращения: 05.05.2019).
5. Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н. Резектабельный рак прямой кишки и лучевая терапия. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014. - № 5. - С. 84-91.
6. Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П. и др. Популяционный раковый регистр, как ресурс для науки и практического здравоохранения. // Экология человека. 2017. - № 5. - С. 54-62.
7. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга. // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11. - № 2. - С. 53-59.
8. Гордеев С.С., Расулов А.О., Мамедли З.З. и др. Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака - время изучать новую стратегию лечения? // Вопросы онкологии. – 2014. –Т.60. – №1. – С.18–24.
9. 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.

10. 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.

11. Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Шелыгин 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.

12. 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.

13. Ерыгин Д.В. Неoadьювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. — Т. 4. - № 1. — С. 13-21.

14. Зароднюк И.В., Тихонов А.А., Орлова Л.П. и др. Возможности МСКТ в оценке местного распространения рака ободочной кишки (предварительное сообщение). // Медицинская визуализация. – 2010. – №6. – С.32–40.

15. Земляной В.П., Черниковский И.Л., Иванов А.С. и др. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака. // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №4. – С.16–21.

16. Иванилов А.К. Структура онкологической заболеваемости в мире, РФ и отдельных её регионах (обзор литературы). // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №1–2. – С.181–184.

17. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). - Москва: «МНИОИ им. П.А. Герцена» филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf (дата обращения 03.11.2018)

18. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. - Москва: «МНИОИ им. П.А. Герцена» филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2017. – 250 с.
19. Карачун А.М., Петров А.С., Самсонов Д.В. и др. Место лапароскопических операций при раке ободочной и прямой кишок. // Практическая онкология. - 2012. - Т. 13. - № 4. - С. 261-268.
20. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Нехайкова Н.В., и др. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака. // Клиническая эндоскопия. - 2016. - № 1 (47). - С. 3-18.
21. Кожевникова Л.Н., Дюсенова Б.Д. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки. // Вестник Ишимского государственного педагогического института им. П.П. Ершова. - 2014. - № 4 (16). - С. 37-39.
22. Копп М.В., Королева И.А. Роль и место цетуксимаба в 1-й линии терапии метастатического колоректального рак. // Современная онкология. – 2009. – №1. – С.37–45.
23. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С. М., и др. 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 [дата обращения 15.04.2017]
24. Лебедева Л.Н., Вальков М.Ю., Асахин С.М., и др. Эпидемиология рака ободочной кишки: обзор литературы // Вестник РНЦРР. - 2016. - №1. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-raka-obodochnoy-kishki-obzor-literatury> [дата обращения: 10.02.2018].
25. Лебедева Л.Н., Красильников А.В., Асахин С.М., и др. Динамика заболеваемости и смертности при раке ободочной кишки в 2000-2010 годах в Архангельской области (популяционное исследование). // Экология человека. – 2014.- №9. – С.18-23.

26. Майстренко Н.А, Галкин В.Н, Ерыгин Д.В., и др. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки // Вестник хирургии.- 2017. - №4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neoadyuvantnaya-himioluchevaya-terapiya-v-kombinirovannom-lechenii-bolnyh-rakom-pryamoj-kishki> (дата обращения: 05.05.2019).
27. Майстренко Н.А., Манихас Г.М., Хрыков Г.Н. и др. Рак ободочной кишки с нерезектабельными метастазами. Нужна ли операция? Взгляд онколога. // Колопроктология. – 2015. – №1. – С.78–78а.
28. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), 2007 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://medi.ru/icd10/2c15c26.htm> (дата обращения 16.04.2019).
29. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. // СПб.: «Фирма КОСТА». – 2006. – 440с.
30. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II. // СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». - 2011.- 408 с.
31. Мерабишвили В.М. Онкологическая помощь больным раком ободочной кишки (популяционное исследование). // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.55. – №5. – С.546–554.
32. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск IV. под ред. проф. А.М. Беяева. – СПб, 2018. –444 с.
33. Мерабишвили В.М. Злокачественный новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск III. под ред. Проф. А.М. Беяева. – СПб. - 2017. –283 с.

34. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II. Санкт – Петербург.- 2015. - 248 с.
35. Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Санников А.Л. Социально-демографический и алкогольный статус умерших от новообразований в трудоспособном и в пожилом возрасте. // Наркология. 2016. - №2 (170). - С. 13-19.
36. Новичкова Н.И., Александрова Г.А., Доброва О.В. и др. Территориальный раковый регистр – основа изучения факторов риска развития злокачественных новообразований. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2011. – №1. – С.16–18.
37. О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения [электронный ресурс]: Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 598. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5360-ukaz-prezidenta-rossiyskoy-federatsii-ot-7-maya-2012-goda-598>
38. Поддубная И.В., Стефанов Д.Н. Раковые регистры: вчера, сегодня, завтра. // Современная онкология. – 2012. – Т.14. – №1. – С.7–9.
39. Приказ Министерства здравоохранения России от 3 декабря 2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения» (Опубликован 05 апреля 2013). Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrava-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n>
40. Пророков В.В., Власов О.А., Тупицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака. // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60. – №2(114). – С.28-33.
41. Пророков В.В., Николаев А.В., Власов О.А. Хирургическое лечение рака ободочной кишки: анализ отдаленных результатов. // Онкологическая колопроктология. – 2012. – №1. – С.24–27.
42. Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Орлова Р.В. Морфологическая оценка предсказательных факторов при аденокарциноме толстой кишки. // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60. – №5. – С.619-624.

43. Росздравнадзор [Internet]. // Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2018/7/25/1532512237.26174-1-15781.pdf> (дата обращения: 10.03.2019).
44. Соловьев А.Г., Мордовский Э.А., Вязьмин А.М. Социально-демографический статус лиц пожилого и старческого возраста, умерших от алкоголь-атрибутивных состояний в Архангельске. // Успехи геронтологии. – 2014. - №1. - С. 165-171.
45. Указ Президента РФ № 204 от 7.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» (Москва, Кремль, 7 мая 2018 г.). Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>
46. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. // Фарматека. – 2011. – №7. – С.21–26.
47. Флек В.О., Зинланд Д.А. Модернизация российского здравоохранения – основа обеспечения доступности и качества медицинской помощи населению. – Санкт-Петербург: Изд-во Политехнического университета. - 2011. – 440с.
48. Хасанова Р. Смертность в России: о чем говорят данные 2017 г. // Экономическое развитие России. - 25 (2). - С. 64-68].
49. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О. Лапароскопические операции при генерализованном раке ободочной кишки. // Хирург. – 2014. – №4. – С.38–46.
50. Хитарьян А.Г., Праздников Э.Н., Глумов Е.Э. и др. Первый опыт лапароскопических комбинированных операций при местнораспространенном раке ободочной кишки. // Колопроктология. – 2015. –№1. – С.89–89а.
51. Царьков П.В., Никода В.В., Стамов В.И. и др. Мультидисциплинарный подход в плановой хирургии колоректального рака у больных старческого возраста. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2012. - № 2. - С. 4-13.
52. Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И. и др. Лапароскопические ассистированные операции при раке ободочной кишки. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №8. – С.34–38.

53. Ahmad O.E., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new WHO standard (GPE discussion paper series: No. 31), Geneva: World Health Organization, 2000 [Internet] // Health. – 2011. – Vol.3. – №12. – URL:<http://www.ljemail.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=364192> (дата обращения 05.05.2019).
54. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries.// The Lancet. - 2018. Available from: DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3 (дата обращения 10.11.2018)
55. Allemani C, Coleman, MP. Public health surveillance of cancer survival in the United States and worldwide: The contribution of the CONCORD programme. // Cancer. – 2017. - Vol.123. - Suppl 24. - P. 4977-4981.
56. Ansa B.E., Coughlin S.S., Alema-Mensah E. et al. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000-2014). // J Clin Med. – 2018. – Vol.7. – №:22. – P. 310-321.
57. Arnold M., Sierra M., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. // Gut. – 2017. – Vol.66. - P.683–691.
58. Aryaie M, Roshandel G, Semnani S et al. Predictors of colorectal cancer survival in Golestan, Iran: a population-based study. // Epidemiol Health. – 2013. – Vol. 35. – P.201-213.
59. Avksentyeva M. Colorectal cancer in Russia. // Eur J Health Econ. – 2010. – Vol.10. - №1. – P.91–98
60. Balcı S., Onur M.R., Karaosmanoğlu A.D. et al. MRI evaluation of anal and perianal diseases. // Diagn Interv Radiol. – 2018. - Vol.25. - №1. – P. 21–27.
61. Beckmann K.R., Bennett A., Young G.P. et al. Sociodemographic disparities in survival from colorectal cancer in South Australia: a population-wide data linkage study. // BMC Health Serv Res. – 2016. – Vol. 20. – P. 16-24.

62. Benitez M.S., Di Girolamo C., Rachet B. et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. // *Lancet Oncol.* – 2019. - Vol. 20. - № 1. - P.74–87.
63. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. // *Nat Clin Pract Oncol.* - 2005. – Vol.2. - №9. - P. 424–425.
64. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version). // Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr> (дата обращения 07.11.2018).
65. Bray F., Znaor A., Cueva P. et al. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2014. - №43. – P. 3-27.
66. Brenner H., Hoffmeister M., Birkner B. et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: State-wide analysis from Bavaria, Germany // *American Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol.17. – P.424.
67. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* – 2010. – Vol.24. – P.417-425.
68. Brouwer N., Bos A., Lemmens V. et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. // *Int J Cancer.* – 2018. – Vol.143. – №11. - P.2758–2766.
69. Chang G.J., Skibber J.M., Feig B.W. et al. Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. // *Ann Surg.* – 2007. – Vol.246. - №2. - P.215–221.
70. Chou C.L., Chang S.C., Lin T.C. et al. Differences in clinicopathological characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 202. – P.574–82
71. Chow C.J., Al-Refaie W.B., Abraham A. Does Patient Rurality Predict Quality Colon Cancer Care? A Population Based Study. // *Diseases of the colon and rectum.* – 2015. – Vol.58. - №4. - P.415-422.
72. CI5 [Internet]. // Режим доступа: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx>, (дата обращения 24.11.2018).

73. Coleman M.P. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity. // *Lancet*. – 2014. – Vol.383. - №9916. - P.564-573.
74. Colorectal cancer facts & figures 2014 – 2016 [Internet]. // Режим доступа: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2014-2016.pdf> (дата обращения 03.11.2018).
75. Crosara T.M., Braghiroli M.I., Sabbaga J. et al. Primary prevention of colorectal cancer: Myth or reality? // *World Journal of Gastroenterology*. - 2014. - Vol 20. - №41. - P. 15060-15069.
76. Cummings M.A., Usuki K.Y., Fleming F.J. et al. Short course radiation therapy for rectal cancer in the elderly: can radical surgery be avoided?. // *J Gastrointest Oncol*. – 2019. – Vol.10. – №2. – P.357–361.
77. Dickey D.A., Fuller W. A. Distribution of the Estimators for Autoregressive Time Series with a Unit Root. // *Journal of the American Statistical Association*. – 1979. – Vol.74. P.427-431.
78. Dimitrova N., Parkin D. M. Data quality at the Bulgarian National Cancer Registry: An overview of comparability, completeness, validity and timeliness. // *Cancer Epidemiology*. – 2015. – Vol.39. - №3. – P.405–413.
79. Donnelly C., Cairnduff V., Chen J.J. et al. The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. // *Cancer Epidemiology*. – 2017. – Vol. 49. – P.101–107.
80. Doubeni C.A., Weinmann S., Adams K. Screening colonoscopy and risk of incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. // *Annals of internal medicine*. – 2013. – Vol.158. - №501. – P.312-320.
81. El Zoghbi M., Cummings L.C. New era of colorectal cancer screening. // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2016. – Vol.8. - №5. – P.252-258.
82. Faivre J., Lemmens V., Quipourt V. et al. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies. // *Eur J Cancer*. – 2007. – Vol.43. – P.2279–84.

83. Fatemi S.R., Pourhoseingholi M.A., Asadi F. et al. Recurrence and Five -Year Survival in Colorectal Cancer Patients After Surgery. // Iran J Cancer Prev. – 2015. – Vol.8. - №4. - P.264 – 278.
84. Fazeli M.S., Keramati M.R. Rectal cancer: a review. // Med J Islam Repub Iran. – 2015. – Vol.29. – P.171-185.
85. Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. // Lyon: International Agency for Research on Cancer. – 2014. - №164. – Режим доступа: <http://ci5.iarc.fr/CI5I-X/old/vol10/CI5vol10.pdf> (дата обращения: 25.11.2018)
86. Fung T.T., Brown L.S. Dietary Patterns and the Risk of Colorectal Cancer. // Current nutrition reports. – 2013. – Vol.2. - №1. - P.48-55.
87. Gabriel E., Attwood K., Al-Sukhni E. et al. Age-related rates of colorectal cancer and the factors associated with overall survival. // J Gastrointest Oncol. – 2018. – Vol. 9. - №1. – P.96–110.
88. Gaertner W.B., Kwaan M.R., Madoff R.D. et al. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol.21. - №25. – P.7659–7671.
89. Geiger T.M., Ricciardi R. Screening Options and Recommendations for Colorectal Cancer. // Clinics in Colon and Rectal Surgery. – 2009. – Vol.22. - №4. – P.209-217.
90. Global Burden of Disease Cancer Collaboration and Fitzmaurice C., Allen C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3. - P.524 - 569.
91. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. // Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (дата обращения 15.04.2017).
92. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [Internet]. // Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (дата обращения 03.11.2018).

93. Hagggar F.A., Boushey R.P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. - 2009. – Vol. 22. - №4. - P.191-197.
94. Hoseini S., Moaddabshoar L., Hemati S. et al. An overview of clinical and pathological characteristics and survival rate of colorectal cancer in Iran. // *Ann Colorectal Res*. – 2014. – Vol. 2 - №1. - P.2–26.
95. International classification of diseases of oncology-3, 2011 [Internet]. // URL:<http://codes.iarc.fr/> (дата обращения 07.04.2018).
96. ISD Scotland [Internet]. // URL: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/index.asp>. (дата обращения 14.10.2013).
97. Issa I.A., Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23. - №28. – P.5086–5096.
98. Janout V., Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. // *Biomed Pap Med FacUnivPalacku Olomouc Czech Repub*. - 2009. – Vol. 145. - P. 5–10.
99. Johnson C.M., Wei C., Ensor J.E. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. // *Cancer Causes Control*. – 2013. – Vol.24. - №6. – P.1207–1222.
100. Jorgensen M.L., Young J.M., Solomon M.J. Adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: age differences in factors influencing patients' treatment decisions. // *Patient Prefer Adherence*. – 2013. – Vol.7. - P. 827–34.
101. Kearney T.M., Donnelly C., Kelly J. M. et al. Validation of the completeness and accuracy of the Northern Ireland Cancer Registry. // *Cancer Epidemiology*. – 2015. – Vol.39. - №3. - P.401–404.
102. Kim S.E., Paik H.Y., Yoon H. et al. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. // *World J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21. - №17. – P.5167-75.
103. Kinney A.Y., Harrell J., Slattery M. et al. Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study. // *J Rural Health*. – 2006. – Vol. 22. - №2. – P.124-30.
104. Laohavinij S., Maneechavakajorn J., Techatanol P. Prognostic factors for survival in colorectal cancer patients. // *J Med Assoc Thai*. – 2010. – Vol. 93. - P.1156–1166.

105. Levin T.R., Corley D.A., Jensen C.D. et al. Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol.155. - №5. - P. 1383-1391.
106. Li Z., Coleman J., D'Adamo C.R. Operative Mortality Prediction for Primary Rectal Cancer: Age Matters. // *J Am Coll Surg*. – 2019. – Vol. 228. - №4. - P.627-633.
107. Lin J.S., Piper M.A., Perdue L.A. et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. // *JAMA*. – 2016. – Vol.315. P.2576–2594
108. Luo D., Liu Q., Zhu J. et al. Survival Benefit of Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Metastatic Rectal Cancer Treated With Definitive Surgical Resection of Primary Tumor: A Population Based, Propensity Score-Matched Study. // *J Cancer*. 2019 – Vol.10. - №5. - P.1307–1312.
109. Magaji B.A., Moy F.M., Roslani A.C. et al. Survival rates and predictors of survival among colorectal cancer patients in a Malaysian tertiary hospital. // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol.17. - №1. – P. 339 - 367.
110. Magalhaes B., Peleteiro B., Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2012. – Vol.21. – №1. – P.15–23.
111. Majek O., Gondos A., Jansen L. et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. - №7. - P. 654-683
112. Manser C.N., Bachmann L.M., Brunner J. et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. // *Gastrointest Endosc*.- 2012. – Vol. 76. P.110–117.
113. Margalit O., Mamtani R., Lawrence Y.R. et al. Locally advanced rectal adenocarcinoma: Are preoperative short and long course radiotherapy truly equivalent?. // *Mol Clin Oncol*. – 2019. – Vol.10. - №5. – P.555–559.
114. Marley A.R., Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. // *Int J Mol Epidemiol Genet*. – 2016. – Vol.7. - №3. – P.105-114.
115. Masoomi H., Ziogas A., Lin B. Population-Based Evaluation of Adenosquamous

- Carcinoma of the Colon and Rectum. // Diseases of the Colon and Rectum. - 2012. – Vol.55. - №5. - P.509-514.
116. Millan M., Merino S., Caro A. et al. Treatment of colorectal cancer in the elderly. // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2015. – Vol.7. - №10. – P.204-220.
117. Moghadamyeghaneh Z., Alizadeh R.F., Phelan M. et al. Trends in colorectal cancer admissions and stage at presentation: impact of screening. // Surg Endosc. – 2015. – Vol. 30. - №8. – P.3604-10.
118. Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Zali M.R. et al. Comparison of colorectal and gastric cancer: survival and prognostic factors. // Gastroenterol. – 2009. – Vol.15. - №1. – P.18-23.
119. Mohammadzadeh Z., Ghazisaeedi M., Nahvijou A. et al. Systematic Review of Hospital Based Cancer Registries (HBCRs): Necessary Tool to Improve Quality of Care in Cancer Patients. // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol.18. - №8. – P.2027–2033.
120. Morris E.J., Sandin F., Lambert P.C. et al. A population-based comparison of the survival of patients with colorectal cancer in England, Norway and Sweden between 1996 and 2004. // Gut. – 2011. – Vol. 60. - №8. – P.1087-93
121. Mulholland H.G., Murray L.J., Cardwell C.R. et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta– analysis. // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2009. – Vol.89. – №2. – P.568–576.
122. Murphy C.C., Sandler R.S., Sanoff H.K. et al. Decrease in Incidence of Colorectal Cancer Among Individuals 50 Years or Older After Recommendations for Population-based Screening. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol.15. - №6. – P.903-909.
123. Navarro M., Nicolas A., Ferrandez A. et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. // World Journal of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 23. - №20. – P.3632-3642.
124. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colorectal cancer screening. [Internet] Version 1.2018 – March 26, 2018. // URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf (дата обращения: 01.04.2019).

125. Ng O., Watts E., Bull C. et al. Colorectal cancer outcomes in patients aged over 85 years. // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2016. – Vol.98. - №3. – P.216-221.
126. NHS screening programme [Internet]. //URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/> (дата обращения 01.04.2019).
127. O’Connell J.B., Maggard M.A., Etzioni D.A. et al. Are survival rates different for young and old patients with rectal cancer? // *Dis Colon Rectum*. – 2014. – Vol.27. – P.2064-2069.
128. Ouyang M., Liao T., Lu Y. et al. Laparoscopic versus Open Surgery in Lateral Lymph Node Dissection for Advanced Rectal Cancer: A Meta-Analysis. // *Gastroenterol Res Pract*. - 2019. – URL: doi:10.1155/2019/7689082 (дата обращения 02.04.2019).
129. Pathy S., Lambert R., Sauvaget C. et al. The incidence and survival rates of colorectal cancer in India remain low compared with rising rates in East Asia. // *Dis Colon Rectum*. - 2012. – Vol.55. - №8. - P. 900-906.
130. Saha A.K., Smith K.J., Sue-Ling H. et al. Prognostic factors for survival after curative resection of Dukes’ B colonic cancer. // *Colorectal Dis*. – 2011. – Vol. 13. – P.1390–1394.
131. Seidensticker R., Damm R., Enge J. et al. Local ablation or radioembolization of colorectal cancer metastases: comorbidities or older age do not affect overall survival. // *BMC Cancer*. – 2018. Vol.10. - №18 (1). – P.882.
132. Shiels M.S., Kreimer A.R., Coghill A.E. et al. Anal Cancer Incidence in the United States, 1977–2011: Distinct Patterns by Histology and Behavior. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. - 2015. – Vol. 24. - №10. - P.1548-1556.
133. Siegel R.L., Miller K.D. Jemal A. Cancer statistics, 2018. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol.68. – P.7-30.

134. Singh K.E., Taylor T.H., Pan C.G. et al. Colorectal Cancer Incidence Among Young Adults in California. // *J Adolesc Young Adult Oncol.* – 2014. – Vol. 3. - №4. - P.176-184.
135. Sormani M.P. The Will Rogers phenomenon: the effect of different diagnostic criteria. // *J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 287. - Suppl. 1. - P.46–49.
136. Standard Populations – SEER – National Cancer Institute [Internet]. // URL: seer.cancer.gov/stdpopulations/ (дата обращения 05.05.2019).
137. Steele S.R., Park G.E., Johnson E.K. et al. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. // *Dis Colon Rectum.* – 2014. – Vol. 57. - №3. – P.303–310.
138. Stewart S.L., Wike J.M., Kato I. et al. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998–2001. // *Cancer.* – 2006. – Vol.107. - P. 1128–1141.
139. Suhood A., Moszkowicz D., Cudennec T. Optimal oncologic treatment of rectal cancer in patients over 75 years old: Results of a strategy based on oncogeriatric evaluation. // *J Visc Surg.* – 2018. – Vol.155. - №1. – P.17-25.
140. Sunkara V., Hebert J.R.. The Colorectal Cancer Mortality-to-Incidence Ratio as an Indicator of Global Cancer Screening and Care. // *Cancer.* - 2015. – Vol.121. - №10. - P.1563-1569.
141. Vaktskjold A., Lebedintseva J.A., Korotov D.S., et al. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. // *BMC Cancer.* 2005. Vol. 5. –P. 82.
142. Van Eeghen E.E., Bakker S.D., van Bochove A. et al. Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. // *J Gastrointest Oncol.* – 2015. – Vol. 6. - №6. – P.605–612.
143. Wei E.K., Colditz G.A., Giovannucci E.L. et al. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. // *Am J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170. - №7. – P.863-72.

144. Winawer S., Classen M., Lambert R. et al. Colorectal cancer screening. // URL: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (дата обращения 21.07.2018).
145. Wise J. Population based screening in Scotland reduces bowel cancer deaths. // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol.343. – P.343.
146. WHO cancer mortality database [Internet]. // URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (дата обращения: 03.02.2019)
147. Yang K.M., Park I.J., Lee J.L. et al. Does the Different Locations of Colon Cancer Affect the Oncologic Outcome? A Propensity-Score Matched Analysis. // *Ann Coloproctol*. – 2019. – Vol.35. - №1. – P.15–23.
148. Yang Z., Kang L., Wang L. et al. Characteristics and long-term survival of colorectal cancer patients aged 44 years and younger. // *Clin Transl Oncol*. – 2012. – Vol.14. - №12. – P.896-904.
149. Yoo W., De S., Wilkins T. et al. Age, Race and Regional Disparities in Colorectal Cancer Incidence Rates in Georgia between 2000 and 2012. // *Ann Public Health Res*. – 2016. – Vol. 3. – №2. – P.1040.
150. Zhang S., Bai W., Tong X. et al. Correlation between tumor microenvironment-associated factors and the efficacy and prognosis of neoadjuvant therapy for rectal cancer. // *Oncol Lett*. – 2018. – Vol. 17. - №1. – P.1062–1070.
151. Zhang S., Gao F., Luo J. et al. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. // *Colorectal Dis*. – 2010. – Vol.12. – P.754–761.
152. Zhang Y., Chen Z., Li J. The current status of treatment for colorectal cancer in China: A systematic review. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol.96. - №40. – P.824 - 851.