

*Л.Е. Валькова¹, В.М. Мерабишвили³, А.Ю. Панкратьева², А.В. Агаева², А.Ю. Рыжов⁴,
Е.Ф. Потехина², А.М. Щербаков³, А.А. Дяченко¹, Ю.А. Ворошилов¹, М.Ю. Вальков^{1, 2}*

Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

² ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

⁴ Национальный институт рака, 03022, Украина, г. Киев

Цель: изучить динамику выживаемости больных раком девяти индексных злокачественных новообразований (иЗНО), ранняя диагностика которых включена в программу скрининга (первого этапа) диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) на основе данных канцер-регистра Архангельской области в период с 2006 по 2019 гг.

Материалы и методы. Сравнивали два 7-летних периода 2006–2012 и 2013–2019 гг., до и после введения ДОГВН. Рассчитывали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) методами life table и Kaplan–Meier с оценкой различий по log-rank. Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами и независимых факторов прогноза применяли регрессионный анализ Cox с последовательным вводом.

Результаты. Для анализа отобрано 37 197 случаев. Показатели 5-летней ОСВ в 2013–2019 гг. значимо возрастали при всех девяти иЗНО. Прирост, сравнительно с предыдущим 7-летним периодом, варьировал от 2,5% [с 12,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 11,4–13,6%) до 15,0% (95% ДИ 13,7–16,5%)], при раке легкого до 12,6% [с 31,0% (95% ДИ 28,6–33,4%), до 43,6% (95% ДИ 40,8–46,2%)] при раке прямой кишки. Поправка на стадию (возможное влияние скрининга) в модели Cox привела к уменьшению отношения рисков (ОР) смерти от рака ободочной, прямой кишки, молочной железы, почки на 38–64%; при прочих иЗНО ОР не изменялось, а при раке шейки матки возрастало. Поправка на переменную «метод лечения» привела к снижению ОР в модели на 34–100% при всех иЗНО, за исключением рака предстательной железы.

Заключение. Возрастание показателей выживаемости при девяти иЗНО можно объяснить в большей степени улучшением досту-

па к специальному лечению и его качества; вклад ДОГВН возможен при раке почки, молочной железы и колоректальном раке.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, скрининг, диспансеризация отдельных групп взрослого населения, выживаемость

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют собой тяжелое медико-социальное бремя: они занимают второе место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний глобально и в Российской Федерации [1, 2]. В ряде экономически развитых стран в последнее десятилетие рак, как причина смерти, вышел на первое место [3]. Борьба с онкологическими заболеваниями включает в себя мероприятия, направленные на первичную профилактику рака, раннюю диагностику, лечение и реабилитацию больных. Каждое из этих направлений реализуется в рамках национальных и региональных программ, и, в частности, в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [4].

Одной из таких программ, реализуемой в РФ с 2013 г. [5], является программа диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН), направленная на раннее выявление неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических. В рамках неоднократно измененных схем обследования [6] на первом (скрининговом) этапе населению, начиная с 39–40 лет рекомендовано проходить регулярные обследования, включающие исследование кала на скрытую кровь, флюорографию, маммографию, гинекологическое обследование с микроскопией мазка на атипию, УЗИ органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, определение уровня простат-специфического антигена

в сыворотке. Эти исследования направлены на раннее выявление колоректального рака, рака легкого, молочной железы, шейки и тела матки, яичников, предстательной железы, почки.

Внедрение ДОГВН на национальном уровне дает несомненные новые возможности скрининга онкологических заболеваний, приводит к увеличению доли ранних стадий [7], но неизбежно сталкивается с рядом проблем, включающих недостаточный ведомственный контроль, неполное обследование на скрининговом этапе, низкий процент выполнения II этапа [8] и др. Ряд исследований в рамках ДОГВН не соответствует общепринятым программам скрининга ЗНО в других странах по набору тестов и/или кратности их проведения [9]. Все это делает необходимым проведение тщательной и многосторонней оценки эффективности диспансеризации.

Таким подходом может быть анализ на основе данных популяционного канцер-регистра. Канцер-регистр собирает данные обо всех случаях ЗНО среди населения определенной территории, что позволяет регистрировать изменения основных эпидемиологических индикаторов после введения значимых программ, к которым, безусловно, относится ДОГВН. Ранее нами на данных популяционного канцер-регистра Архангельской области (АОКР) было показано, что после введения ДОГВН значимо возростала выявляемость заболевания ЗНО, включенными в программу тестирования на первом этапе, увеличилась доля случаев в I стадии [10], но показатели смертности ни при одном из них значимо не снизились [11]. Несмотря на то, что смертность является часто используемым индикатором эффективности онкологической службы, этот показатель довольно инертен и часто, особенно при высоколетальных формах ЗНО, возрастает параллельно заболеваемости [12].

Выживаемость — показатель, рассчитываемый только среди больных с установленным диагнозом ЗНО, не зависящий от вариаций заболеваемости и позволяющий давать объективную оценку организации диагностики и лечения рака. Эпидемиологическая оценка выживаемости при раке применяется в ряде глобальных проектов, таких как CONCORD [13], EURO CARE [14], SURVMARK-2 [15], и входит в число рутинно используемых показателей оценки бремени онкологических заболеваний в ряде стран [16, 17].

Цель настоящего исследования — изучить динамику выживаемости у больных раком девяти локализаций, включенных в программу скрининга (первого этапа) диспансеризации отдельных групп взрослого населения на основе данных АОКР в период с 2006 по 2019 гг.

Материалы и методы

Тема исследования утверждена комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) протоколом № 04/05-16 от 24.05.2016 г.

Подробное обоснование выделения девяти индексных ЗНО (иЗНО) и их характеристика были представлены ранее [10, 11]. В качестве иЗНО выделены с целью скрининга на первом этапе ДОГВН ЗНО ободочной кишки (код топографии Международной классификации болезней для онкологии 3 редакции, версии 1 2011 г. (МКБО-3.1) C18), ректосигмоидного соединения и прямой кишки (C19-20), рака трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64).

Деперсонализированные данные для анализа выживаемости по каждому из девяти иЗНО извлекли из базы данных АКОД в августе 2020 г. Переменные в базе данных для анализа включали идентификационный номер, полную дату рождения, пол, место жительства (город/ село) больного, дату установления диагноза, морфологический код и топографию опухоли по МКБО-3.1, стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8 издания, 2017 г., а также данные о лечении («радикальное» (хирургическое при всех иЗНО, хирургическое и лучевое при раке предстательной железы), «другое специальное» (лучевое, лекарственное), «паллиативное лечение»), «отсутствие данных о лечении») с датами его проведения. Данные топографии, гистологии, стадирования, записанные в БД регистра в соответствии с более ранними версиями классификаций МКБО-3 и TNM, перекодировали.

Для расчета выживаемости также извлекли данные о жизненном статусе больного (жив, умер, выбыл из-под наблюдения), код причины смерти, дату смерти/последней явки. Для сравнительной оценки возможного влияния ДОГВН на выживаемость выделены два 7-летних периода 2006–2012 и 2013–2019 гг., до и после ее введения. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), которую представляли, как промежуток времени между датой установления диагноза и смертью от иЗНО, либо осложненной лечением. Случаи смерти от других заболеваний, в том числе, неиндексных ЗНО, цензурировали по дате смерти, живых и выбывших из-под наблюдения больных — по дате последней проверки (15.08.2020 г.) и дате последней явки, соответственно.

Рассчитывали 1- и 5-летнюю ОСВ методами life table и Kaplan-Meier [18]. Различия между периодами оценивали с помощью лог-рангового метода. Все рассчитанные показатели выживаемости были представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Для выявления возможных причин различий в выживаемости между периодами применяли регрессионный анализ Кокса. В регрессионную модель 5-летней ОСВ каждого из девяти сетов данных последовательно вводили переменные «стадия» и «вид лечения», выравнивающие влияние этих факторов на выживаемость в сравниваемых периодах. Изменение регрессионного коэффициента после введения переменных «стадия» и «вид лечения» трактовали как влияние улучшения ранней диагностики (вследствие введения ДОГВН) и лечения (вероятно, напрямую не связано с ДОГВН), соответственно. Независимые факторы прогноза выживаемости для каждого иЗНО определяли в множественной регрессионной модели Cox, в которую дополнительно вводили ранговые, либо бинарные переменные «пол», «возраст», «место жительства», «топография» (где возможно), «морфология». Статистическая значимость различий была принята на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа было отобрано 37 197 случаев иЗНО, зарегистрированных в 2006–2019 гг. Анализ выживаемости проведен по 34 879 случаям, согласно правилам МАИР, из него были исключены 2318 случаев, установленных посмертно. Детальные сведения об отборе на анализ приведены в табл. 1.

К моменту начала анализа от иЗНО погибли 15 711 (45,0%) больных. Сравнение показателей

опухолеспецифической выживаемости графически представлено на рис. 1.

В целом, показатели опухолеспецифической выживаемости в 2013–2019 гг. статистически значимо возрастали во всех девяти иЗНО сравнительно с предыдущим 7-летним периодом. Значения показателей 1- и 5-летней выживаемости при индексных новообразованиях в сравнении между периодами представлены в табл. 2.

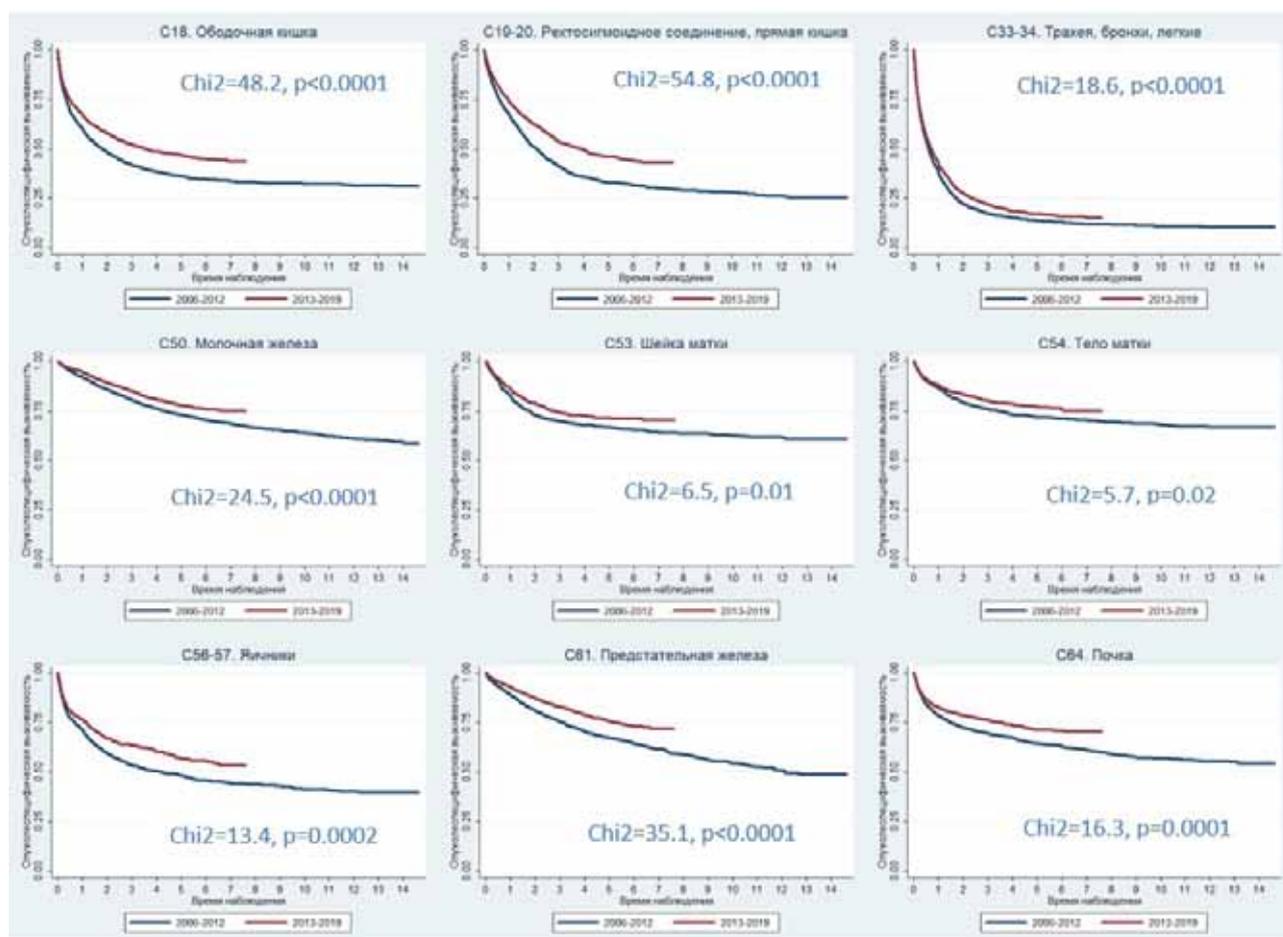


Рис. 1. Показатели опухолеспецифической выживаемости больных индексными опухолями в периоды 2006–2012 и 2013–2019. Данные АОКР

Таблица 1. Первичные данные для анализа выживаемости

Топография МКБО-3	Всего в БД за период 2006–2019	Учтенных посмертно, n (%)	Взято в анализ выживаемости	Умерли к моменту анализа (из взятых в анализ), n (%)
C18	5453	475 (8,7)	4978	2717 (54,6)
C19-20	3731	207 (5,5)	3524	1897 (53,8)
C34	8093	904 (11,2)	7189	5615 (78,1)
C50	6432	100 (1,6)	6332	1613 (25,5)
C53	2057	30 (1,5)	2027	599 (29,6)
C54	2341	78 (3,3)	2263	561 (24,8)
C56-57	1752	82 (4,7)	1670	776 (46,5)
C61	4293	215 (5,0)	4078	1032 (25,3)
C64	3045	227 (7,5)	2818	901 (32,0)
Всего	37 197	2318 (6,2)	34 879	15 711 (45,0)

Примечание. Здесь и далее топографические коды МКБО-3.1: C18 — ободочная кишка; C19-20 — ректосигмоидное соединение, прямая кишка; C33-34 — трахея, бронхи, легкие; C50 — молочная железа (женщины); C53 — шейка матки; C54 — тело матки; C56-57 — яичник, другие и неуточненные женские половые органы; C61 — предстательная железа; C64 — почка.

Таблица 2. Опухолеспецифическая выживаемость при индексных ЗНО в периоды 2006–2012 г. и 2013–2019 г. (оба пола). Данные АОКР

Топография МКБО-3	1-летняя, % (95% ДИ)		5-летняя, % (95% ДИ)	
	2006–2012	2013–2019	2006–2012	2013–2019
C18	55,5 (53,5–57,5)	61,4 (59,6–63,1)	33,0 (31,0–34,9)	42,4 (36,6–41,7)
C19-20	63,8 (61,3–66,1)	70,0 (68,0–71,9)	31,0 (28,6–33,4)	43,6 (40,8–46,2)
C34	35,4 (33,8–36,9)	37,6 (36,1–39,1)	12,5 (11,4–13,6)	15,0 (13,7–16,5)
C50	90,8 (89,6–91,8)	93,4 (92,5–94,2)	72,0 (70,3–73,6)	76,8 (75,0–78,4)
C53	80,9 (78,1–83,3)	85,1 (82,9–87,1)	65,2 (61,9–68,3)	70,4 (67,2–73,3)
C54	83,9 (81,4–86,0)	84,8 (82,7–86,6)	69,7 (66,7–72,5)	74,1 (71,4–76,7)
C56-57	68,2 (64,8–71,4)	72,5 (69,5–75,2)	46,0 (42,5–49,5)	53,8 (49,9–57,5)
C61	85,6 (83,7–87,3)	89,8 (88,6–90,9)	64,3 (61,6–66,8)	73,4 (71,1–75,5)
C64	74,3 (71,8–76,6)	78,3 (76,2–80,2)	60,1 (58,2–63,6)	67,6 (65,0–70,1)

Примечание. 95% ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$ выделены полужирным шрифтом.

Таблица 3. Изменения коэффициента регрессии Сох (отношение рисков смерти, ОР (95% доверительный интервал) при сравнении опухолеспецифической выживаемости больных иЗНО в периоды 2006–2012 гг. и 2013–2019 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Исходный	Коррекция на стадию	Коррекция на метод лечения	Коррекция на стадию и метод лечения	Коррекция на все переменные
C18	0,76 (0,71–0,82)	0,86 (0,79–0,93)	0,94 (0,87–1,01)	1,00 (0,93–1,09)	0,95 (0,88–1,03)
C19-20	0,71 (0,65–0,78)	0,82 (0,74–0,90)	0,81 (0,73–0,88)	0,90 (0,81–0,99)	0,90 (0,82–0,99)
C34	0,89 (0,85–0,94)	0,86 (0,82–0,91)	1,05 (0,99–1,10)	1,01 (0,95–1,06)	0,97 (0,92–1,03)
C50	0,76 (0,69–0,85,2)	0,87 (0,79–0,97)	1,08 (0,97–1,20)	1,04 (0,93–1,15)	1,02 (0,91–1,13)
C53	0,81 (0,69–0,95)	0,73 (0,61–0,86)	0,92 (0,78–1,09)	0,77 (0,66–0,92)	0,81 (0,61–1,06)
C54	0,81 (0,68–0,96)	0,78 (0,66–0,93)	1,00 (0,84–1,18)	0,93 (0,78–1,10)	1,06 (0,83–1,36)
C56-57	0,76 (0,66–0,88)	0,79 (0,68–0,91)	0,98 (0,85–1,14)	0,87 (0,76–1,01)	0,82 (0,71–0,96)
C61	0,68 (0,59–0,77)	0,70 (0,62–0,80)	0,72 (0,64–0,83)	0,72 (0,64–0,83)	0,79 (0,70–0,91)
C64	0,75 (0,66–0,87)	0,91 (0,79–1,04)	0,99 (0,87–1,14)	0,99 (0,87–1,14)	0,85 (0,74–0,98)

Примечание. Выделены статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$.

Прибавка однолетней выживаемости варьировала от 2,3% при раке легкого до 6,9% при раке ободочной кишки, 5-летней — от 2,5% при раке легкого до 12,6% при раке прямой кишки. Результаты регрессионного анализа Сох, проведенного с целью объяснения возможной причины улучшения выживаемости в период 2013–2019 гг., представлены в табл. 3.

После коррекции на стадию отношение рисков смерти между периодами уменьшилось на 38-64% при раке почки, колоректальном раке и раке молочной железы. Выравнивание влияния стадии практически не изменило коэффициенты при раке легкого, тела матки, яичников, предстательной железы. Риск смерти после коррекции на стадию существенно увеличился — с 0,81 (95% ДИ 0,69–0,95) до 0,73 (95% ДИ 0,61–0,86) при раке шейки матки.

Коррекция на метод лечения (=улучшение доступа к потенциально более эффективным

методам лечения и, собственно, к специальному лечению) привела к устранению статистически значимых различий в выживаемости между периодами при всех формах иЗНО кроме рака прямой кишки и предстательной железы. Коррекция на обе переменные уменьшила различия в риске смерти от рака при всех иЗНО, но оставила их значимыми при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы, почки. Коррекция на все доступные в базе данных регистра факторы при последовательном их вводе не привела к существенному снижению различий в риске смерти между периодами при раке прямой кишки и предстательной железы. Это говорит о присутствии других, неучтенных факторов, оказавших положительное влияние на выживаемость. Независимыми предикторами ОСВ в множественной модели для всех иЗНО, включавшей все доступные переменные, помимо стадии и метода лечения, оказались пол

(кроме рака ободочной кишки), возраст (кроме рака предстательной железы), топография опухоли (кроме рака молочной железы и яичников). Проживание в сельской местности было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы. Полный статистический анализ множественной регрессии доступен в *Приложении*.

Обсуждение

В этой статье мы представили третью часть основанного на данных канцер-регистра комплексного эпидемиологического анализа эффективности диспансеризации отдельных групп взрослого населения в качестве метода скрининга злокачественных новообразований. Ранее мы показали, что после введения ДОГВН значительно возросли показатели заболеваемости при всех иЗНО, за исключением рака легкого у мужчин, доля первично выявленной первой стадии при раке молочной железы, прямой, ободочной кишки, предстательной железы, почки, однако, с возрастающим переломом тренда во временной точке, близкой к точке введения ДОГВН — только при раке молочной железы и предстательной железы [10]. Анализ динамики смертности от иЗНО выявил статистически незначимый тренд к ее снижению после введения ДОГВН только при раке ободочной кишки [11]. В настоящем анализе зафиксировано улучшение показателей ОСВ при всех взятых для анализа иЗНО.

Учитывая то, что введение ДОГВН в АО и в Российской Федерации в целом совпало по времени с другими важными улучшениями в онкологической помощи — перевооружением диагностической базы диспансеров, введением в строй новых приборов для лучевой терапии, внедрением более эффективных схем лекарственного лечения новообразований [19, 20], улучшением анестезиологической помощи — важно было определить, в какой степени эти положительные сдвиги в выживаемости связаны собственно с эффектом ДОГВН, как метода скрининга. Поскольку наиболее ожидаемым непосредственным эффектом скрининга является увеличение доли потенциально излечимых клинически не проявляющихся ранних стадий, поправка на этот фактор в регрессионной модели Сох должна приводить к уменьшению отношения рисков смерти между периодами. В нашем исследовании такой эффект отмечен только при раке молочной железы, прямой и ободочной кишки и почки.

В рамках ДОГВН скрининг рака молочной железы и колоректального рака осуществля-

ется с помощью рентгеновской маммографии и иммунохимического исследования кала на скрытую кровь, соответственно [5, 6], методов скрининга, известных своей эффективностью и позволяющих повысить выживаемость и снизить смертность от этих ЗНО [21–23]. Несмотря на неполную эквивалентность методов диагностики на первом (скрининговом) этапе ДОГВН традиционно рекомендуемым мировым сообществом [10], можно считать, что в рамках диспансеризации они работают как скрининг. Требуется осмысления выраженное сближение рисков смерти между анализируемыми периодами при раке почки после поправки на стадию — с 0,75 (0,66–0,87) до 0,91 (0,79–1,04), т. е. снижение риска умереть от этого заболевания после 2012 г. на 64% можно объяснить улучшением распределения по стадии. Ранее мы обнаружили возрастающий тренд доли первой стадии при раке почки: с 2007 по 2019 гг. ее доля возрастала с 15% до 48% [10], что, вероятно, свидетельствует о значительной роли оппортунистического скрининга при этом заболевании. Несмотря на то, что ультразвуковое исследование забрюшинного пространства в рамках ДОГВН было рекомендовано раз в шесть лет в возрасте после 39 лет только с 2013 по 2017 гг. [5, 24], его возвращение в первый этап диспансеризации, вероятно, может привести к увеличению его доступности и дальнейшему улучшению ранней диагностики рака почки. По мнению экспертов, популяционный ультразвуковой скрининг рака почки является перспективным подходом, но его польза еще нуждается в доказательствах [25].

Видно также, что при колоректальном раке и раке молочной железы коррекция на стадию не сделала различия в риске смерти значимыми, что говорит о наличии других причин улучшения выживаемости при этих опухолях. Одной из них является увеличение доступа к эффективному лечению. Наш популяционный анализ выявил существенно более значимое и независимое влияние на прогноз переменной «метод лечения». Поправка на метод лечения привела к уменьшению различий в риске смерти между периодами при восьми из девяти иЗНО, вероятно потому, что в период после введения ДОГВН значительно увеличилась часть больных, получавших специальное лечение. Более того, даже одинаково закодированные методы лечения при ряде иЗНО в более поздний период могли стать более эффективными за счет внедрения в практику, например, более эффективных химиопрепаратов или методов радиотерапии. Необходим отдельный популяционный анализ влияния этих изменений на выживаемость.

Подобный использованному нами дискриминантный подход в популяционном анализе выживаемости при ЗНО был использован и в других исследованиях. Так, van Abbema и соавт. на двух когортах больных раком молочной железы и колоректальным раком I–III стадии показали, что 5-летняя относительная выживаемость после введения новых схем адъювантной химиотерапии возрастала у всех больных колоректальным раком и у больных раком молочной железы только в возрасте до 75 лет [26]. В исследовании Saadatmand и соавт. установлено, что относительная выживаемость больных раком молочной железы в 2006–2012 гг. по сравнению с периодом 1999–2005 гг. существенно возросла при всех стадиях. Опухоли, диагностированные в поздней временной когорте, были меньше размером, реже были поражены лимфатические узлы, и чаще были дифференцированными, по сравнению с более ранней. Но в многомерном анализе Соx как стадия, так и методы лечения оказали влияние на прогноз выживаемости. Авторы делают вывод, что стадия опухоли при первичной диагностике рака молочной железы по-прежнему существенно влияет на общую выживаемость в нынешнюю эпоху эффективной системной терапии. Диагностика рака молочной железы на ранней стадии опухоли остается жизненно важной [27].

Существенным преимуществом нашего анализа является то, что для него была использована вся популяция больных с установленными диагнозами иЗНО за 2006–2019 гг. — почти 35 тыс. записей о больных. Такой подход, благодаря высокой статистической мощности, позволяет увидеть тренды, не всегда выявляемые в исследованиях с меньшим числом наблюдений. Показатели выживаемости в популяционном анализе всегда ниже, чем в клинических исследованиях [12], но он дает возможность оценить общую организацию онкологической помощи, и степень различия этих оценок служит измерением доступности наиболее эффективных методов диагностики и лечения для всего населения.

Ограничением нашего исследования является недоступность в рамках популяционного анализа ряда клинических факторов, таких как молекулярно-биологические варианты опухолей, сведения о состоянии больного, детали лечения и др., способных оказать влияние на прогноз. По этой причине коррекция на все доступные факторы не привела к выравниванию прогноза выживаемости при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы, почки. Такой анализ доступен в рамках популяционного исследования высокого разрешения. В настоящее время эпидемиологическое исследование высокого раз-

решения планируется коллективом авторов при раке молочной железы, яичников, шейки матки.

Методом анализа была выбрана опухолеспецифическая выживаемость. Поскольку АОКР располагает своевременно собираемыми данными о дате и причине (коде) смерти онкологического больного, такой подход логичен. Однако, как показывает практика других стран, коды причин смерти могут быть установлены неверно как вследствие ошибок, так и по причине актуальной конъюнктуры. Поэтому предпочтением большинства исследователей является расчет относительной выживаемости, измерения, не требующего данных о причинах смерти [12, 28]. Нами запланировано проведение исследования по сравнению показателей относительной и опухолеспецифической выживаемости в когортах больных иЗНО.

Заключение

В настоящем популяционном исследовании было установлено, что выживаемость больных девятью индексными ЗНО в период после введения ДОГВН значимо возрастала, по сравнению с предыдущим 7-летним периодом. Однако, эти изменения возможно объяснить эффектом диспансеризации, как метода скрининга, только при раке молочной железы и колоректальном раке. Не исключено положительное влияние ДОГВН при раке почки. В большей степени возрастание выживаемости, вероятно, связано с улучшением доступа к специальному лечению и его качества. Для подтверждения полученных результатов требуется проведение популяционного исследования высокого разрешения, включающего детали диагностики и лечения из госпитального регистра, а также сравнение этих результатов с измерениями относительной выживаемости на той же когорте больных.

Вклад авторов:

Валькова Л.Е. — концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Мерабишвили В.М. — научное и техническое редактирование, обработка материала, окончательная правка статьи;

Панкратьева А.Ю. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Агаева А.В. — техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Рыжов А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка, окончательная правка статьи;

Потехина Е.Ф. — техническое редактирование, сбор и анализ данных;

Щербаков А.М. — научное и техническое редактирование, обработка материала, окончательная правка статьи;

Дяченко А.А. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Ворошилов Ю.А. — научное и техническое редактирование, обработка материала;

Вальков М.Ю. — научное руководство исследованием, концепция и дизайн исследования,

обработка материала, окончательная правка статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполняется в рамках государственного задания МЗ РФ № 056-00121-18-00 на 2018–2020 гг.

Приложение. Независимые предикторы опухолеспецифической выживаемости при иЗНО. Множественная регрессия Соx. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения
C18	Нет	Нет	0–49 лет — 1,00.	Нет	В/д и у/д аденокарцинома 1,00	Слепая кишка 1,00.	1 стадия — 1,00.	Хирургический, комбинированный 1,00*
			60–69 лет — 1,41		Н/д аденокарцинома 2,00	Аппендикс 0,47	2 стадия — 2,23	Паллиативная терапия 2,21
			70–79 лет — 1,66			Печеночный изгиб 1,32	3 стадия — 3,39	Нет сведений 3,19
			80+ лет — 2,22			БДУ 1,63	4 стадия — 8,53	
						Неуточненная — 4,02		
C19–20	2006–2012 — 1,00	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Село 1,00	В/д и у/д аденокарцинома 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00*
	2013–2019 — 0,90	Женщины — 0,89	60–69 лет — 1,56	Город 0,88	Прочие и неуточненные 1,67		2 стадия — 2,23	Паллиативная терапия 1,87
			70–79 лет — 1,69		Без верификации 1,29		3 стадия — 3,39	Нет сведений 2,96
			80+ лет — 1,90				4 стадия — 8,53	
							Неуточненная — 4,02	
C34	Нет	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Нет	Плоскоклеточный — 1,00	Главный бронх 1,00	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00
		Женщины — 0,65	50–59 лет — 1,20		Мелкоклеточный — 1,32	Верхняя доля 0,68	2 стадия — 1,60	Лучевая/химиолучевая терапия 1,76
			60–69 лет — 1,23		Прочие и неуточненные — 1,67	Средняя доля 0,67	3 стадия — 2,28	Паллиативная терапия 3,79
			70–79 лет — 1,21		Без верификации — 1,29	Нижняя доля 0,74	4 стадия — 2,36	Нет сведений 1,90
							Неуточненная — 5,43	
C50	Нет	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Село — 1,00	Протоковый — 1,00	Нет	1 стадия — 1,00	Хирургический, комбинированный 1,00
			60–69 лет — 1,24	Город — 0,87	Прочие и неуточн. — 1,34		2 стадия — 2,56	Комбинированный 0,76
			70–79 лет — 1,46		Без верификации — 1,61		3 стадия — 6,88	Паллиативная терапия 1,79
			80+ лет — 1,46				4 стадия — 15,67	Нет сведений 2,02
							Неуточненная — 4,83	

Топография МКБО-3	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения		
C53	Нет	Неприменимо	0–29 лет — 1,00	Село — 1,00	Плоскоклеточный — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
			50–59 лет — 0,61	Город — 0,80	Прочие и неуточненные — 1,67		2 стадия — 4,50	Лучевая/химиолучевая терапия 4,05		
			60–69 лет — 0,67				3 стадия — 6,03	Паллиативная терапия 8,49		
			70–79 лет — 0,60				4 стадия — 16,99	Нет сведений 10,03		
							Неуточненная — 1,67			
C54	Нет	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Нет	Эндометриодный — 1,00	Перешеек 1,00	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
			50–59 лет — 2,12		Прочие и неуточненные — 1,34	Эндометрий 0,45	2 стадия — 2,09	Лучевая/химиолучевая терапия 1,74		
			60–69 лет — 2,30		Без верификации — 1,61	Дно матки 0,10	3 стадия — 5,51	Паллиативная терапия 2,66		
			70–79 лет — 4,33				4 стадия — 16,0	Нет сведений 3,11		
			80+ лет — 4,92				Неуточненная — 3,94			
C56–57	2006–2012 — 1,00	Неприменимо	0–49 лет — 1,00	Нет	Нет	Нет	1 стадия — 1,00	Хирургический/комбинированный 1,00		
	2013–2019 — 0,82		50–59 лет — 1,59				2 стадия — 2,37	Химиотерапия 2,09		
			60–69 лет — 2,00				3 стадия — 9,41	Нет сведений 6,22		
			70–79 лет — 2,16				4 стадия — 14,78			
			80+ лет — 3,14				Неуточненная — 5,67			
C61	2006–2012 — 1,00	Неприменимо	Нет	Село — 1,00	Аденокарцинома — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический 1,00		
	2013–2019 — 0,80						Город — 0,78	Прочие и неуточненные — 3,09	2 стадия — 2,37	Радиотерапия ± гормонотерапия 2,04
								Без верификации — 1,83	3 стадия — 9,41	Гормонотерапия/химиотерапия 3,12
									4 стадия — 14,78	Нет сведений 6,22
									Неуточненная — 5,67	
C64	2006–2012 — 1,00	Мужчины — 1,00	0–49 лет — 1,00	Нет	Светлоклеточный — 1,00	Неприменимо	1 стадия — 1,00	Хирургический 1,00		
	2013–2019 — 0,85	Женщины — 0,70	50–59 лет — 1,40				Прочие и неуточненные — 1,70	2 стадия — 2,40	Лекарственное/паллиативное лечение 2,73	
			60–69 лет — 2,19				Без верификации — 0,71	3 стадия — 2,41	Нет сведений 5,79	
			70–79 лет — 2,23					4 стадия — 11,78		
			80+ лет — 3,54					Неуточненная — 3,54		

Примечание. Приведены только статистически значимые различия. Первыми (курсив) указаны референтные группы (коэффициент регрессии 1,00). Значения регрессионного коэффициента ниже и выше единицы указывают на пропорциональное снижение и повышение риска смерти от ИЗНО соответственно.

* Улучшение выживаемости при использовании комбинированного метода статистически незначимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти в 2019 году. Федеральная служба государственной статистики. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
2. WHO Mortality Database. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
3. Аганбегян А.Г. Онкозаболевания — главная угроза жизни людей в перспективе // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение // Вестник ВШОУЗ. 2019;5(4):43–54. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2019-14003>
4. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
5. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Интернет-ресурс. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
6. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 124н. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3). Дата обращения 15.04.2021.
7. Хасанов Р.Ш., Хайруллин И.И., Мазитов Б.К. и др. Онкологический компонент диспансеризации определенных групп взрослого населения в Республике Татарстан. Результаты и перспективы // Поволжский онкологический вестник. 2017;4 (31):4–9.
8. Аксенова И.А., Доможирова А.С., Новикова Т.С., Зайкова М.А. Диспансеризация определенных групп взрослого населения, ее значение в выявлении злокачественных новообразований, пути развития на региональном уровне (на примере Челябинской области) // Исследования и практика в медицине. 2018;5(S2):130–131.
9. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century // *Semin Oncol Nurs*. 2017;33(2):121–128. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.02.002>. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28343835;PMCID: PMC5467686.
10. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М. и др. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности Всеобщей диспансеризации в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра // Исследования и практика в медицине. 2019;6(4):187–199. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-20>
11. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М. и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра // *Research in Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):175–182. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-14>
12. Ellis L, Woods LM, Estève J et al. Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts // *Int. J. Cancer*. 2014;135:1774–1782. <https://doi.org/10.1002/ijc.28990>
13. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (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;391(10125):1023–1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
14. Minicozzi P, Innos K, Sánchez et al. Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: A EURO CARE-5 study // *European Journal of Cancer*. 2017;84:335–353. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.015>
15. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study // *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1493–1505. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30456-5). Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521509; PMCID: PMC6838671.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA A Cancer J Clin*. 2010;70:7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
17. Cancer survival statistics for all cancers combined. Internet resource. Available at <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/all-cancers-combined>. Accessed 15.04.2021.
18. Cox David R. Regression Models and Life-Tables // *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*. 1972;34(2):187–220. JSTOR 2985181
19. Рак победим! Официальный портал Минздрава России об онкологических заболеваниях. Интернет-ресурс. Доступно по ссылке <https://onco-life.ru/>. Дата обращения 15.04.2021.
20. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1
21. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer // *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784–92.
22. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer // *JAMA*. 2005;293(10):1245–56.
23. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA et al. Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 // *The American Journal of Gastroenterology*: 2021;116 (Issue 3):458–479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>
24. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-4-20>. Дата обращения 15.04.2021.
25. Rossi SH, Klatter T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer // *World J Urol*. 2018;36(9):1341–1353. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2286-7>
26. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients // *BMJ*. 2015;351:h4901. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4901>. PMID: 26442924; PMCID: PMC4595560.
27. van Abbema D, Vissers P, de Vos-Geelen J et al. Trends in overall survival and treatment patterns in two large

population-based cohorts of patients with breast and colorectal cancer // *Cancers*. 2019;11(9):1239. <https://doi.org/10.3390/cancers11091239>

28. Мерабишвили В.М., Барчук А.С., Барчук А.А. и др. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком легкого (популяционное исследование) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015;55(2):72–82.

Поступила в редакцию 03.05.2021 г.

*L.E. Valkova¹, V.M. Merabishvili³, A.Yu. Pankratyeva²,
A.V. Agaeva², A.Yu. Ryzhov⁴, E.F. Potekhina²,
A.M. Shcherbakov³, A.A. Dyachenko¹, Yu.A. Voroshilov¹,
M.Yu. Valkov^{1, 2}*

Survival of cancer patients screened at the first stage of Dispanserization of certain groups of the adult population: a population-based epidemiological analysis

- ¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk
² State Budgetary Healthcare Institution «Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary», Arkhangelsk
³ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg
⁴ National Cancer Institute, 03022, Ukraine, Kiev

Objective: to evaluate trends of survival in nine index malignant neoplasms (iMNs), which are screened at the first stage

of the Dispanserization of certain groups of the adult population (DCGAP), on data of the Arkhangelsk regional cancer registry over a period 2006–2019.

Materials and methods. We compared two seven-year periods 2006–2012 and 2013–2019, before and after the introduction of the DCGAP. The 1- and 5-year cancer-specific survival (CSS) rate was calculated using the life table and Kaplan–Meier methods with an assessment of the differences by log-rank. Cox regression analysis with sequential input was used to identify possible causes of differences in survival between periods and independent prognostic factors.

Results. 37197 cases were selected for analysis. 5-year CSS estimates in 2013–2019 compared with the previous seven-year period significantly increased for all nine iMNs, by from 2.5% [2006–2012, 12.5% (95% confidence interval (CI) 11.4–13.6%) vs 2013–2019, 15.0 (95% CI 13.7–16.5%)] in lung cancer up to 12.6% [2006–2012, 31.0% (95% CI 28.6–33.4%) vs 2013–2019, 43.6 (95% CI 40.8–46.2%)]. Correction for the stage (possible effect of screening) in the Cox model has led to a decrease in the hazard ratio (HR) of death from cancer of the colon, rectum, breast, kidney by 38–64%, no change for other iMNs; while for cervical cancer, it has increased. Adjustment for the variable «treatment method» led to a 34–100% decrease in the HR in the Cox model for all iMNs, except for prostate cancer.

Conclusion. The increase in survival estimates for nine iMNs in 2013–2019 can be explained to a large extent by improved access to cancer-directed treatment and its quality; the contribution of DCGAP is possible in renal, breast and colorectal cancer.

Key words: malignant neoplasms, screening, dispensarization of certain groups of the adult population, survival