

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Валькова Людмила Евгеньевна

**ПОПУЛЯЦИОННАЯ ОЦЕНКА СКРИНИНГА РАКА ОТДЕЛЬНЫХ
ЛОКАЛИЗАЦИЙ В РАМКАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО
НАСЕЛЕНИЯ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Мерабишвили Вахтанг Михайлович

Архангельск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ДАННЫХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ КАНЦЕР-РЕГИСТРОВ.....	16
1.1 Принципы регистрации рака. Значение канцер-регистров.....	17
1.1.1 Практика регистрации данных о ЗНО в России и мире.....	17
1.1.2 Роль канцер-регистров в международном прослеживании рака...	19
1.2 Скрининг рака. Основные цели и принципы.....	23
1.2.1 Рекомендации ВОЗ по скринингу ЗНО.....	23
1.2.2 Современные рекомендации по скринингу отдельных ЗНО.....	27
1.2.3 Негативные эффекты скрининга.....	38
1.2.4 Опыт скрининга ЗНО в РФ.....	39
1.3 Диспансеризация отдельных групп взрослого населения в роли скрининга рака.....	43
1.4 Влияние пандемии COVID-19 на раннюю диагностику и скрининг рака.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Характеристика популяции для анализа.....	48
2.2 Гипотеза исследования. Индексные злокачественные новообразования.....	51
2.3 Формирование баз данных для анализа.....	52
2.3.1 Базы данных для анализа динамики заболеваемости и доли I стадии.....	52
2.3.2 Базы данных для анализа динамики смертности.....	54
2.3.3 Базы данных для анализа динамики выживаемости и факторов прогноза.....	56
2.4 Анализируемые показатели и статистические методы.....	59
2.4.1 Методы оценки динамики заболеваемости и доли I стадии.....	59

2.4.2 Методы оценки динамики смертности.....	60
2.4.3 Методы оценки выживаемости.....	62
ГЛАВА 3 ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ДОЛИ I СТАДИИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММУ I ЭТАПА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА	64
ГЛАВА 4 ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ИНДЕКСНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ.....	81
ГЛАВА 5 ДИНАМИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ИНДЕКСНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ.....	95
ГЛАВА 6 ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	106
6.1 Динамика показателей заболеваемости и стадийного распределения индексных злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19.....	106
6.2 Динамика показателей выживаемости при индексных злокачественных новообразованиях во время пандемии COVID-19	110
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ.....	139
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования (ЗНО) имеют высокую социальную значимость. Это вторая по частоте причина смерти, в России представляющая 18 % всех смертей у мужчин и 14 % у женщин [43]. В некоторых развитых странах, включая государства Европейского региона ВОЗ, такие как Бельгия, Дания, Израиль, Испания, Люксембург, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Великобритания и Франция, онкологические заболевания стали основной причиной смертности. Это связано с ростом доли пожилого населения и успешным лечением сердечно-сосудистых заболеваний [44].

Согласно данным официальной российской статистики, в последние годы наблюдается увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями. Так, в 2019 году было зарегистрировано 281902 новых случая у мужчин и 335275 у женщин, что превышает показатели 2007 года на 25 % и 29 % соответственно. Грубые и стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости для обоих полов за последние десять лет выросли с 341 до 420 на 100 000 населения (+23 %) и с 222 до 247 на 100000 населения (+11 %) соответственно. В то же время отмечено снижение смертности: грубый показатель уменьшился с 201 до 198 случаев на 100000 населения (на 2 %), а стандартизованный по возрасту — с 125 до 109 случаев на 100000 населения (на 13 %) [16]. Это, безусловно, является отражением общего улучшения в диагностике и лечении ЗНО в России, связанного с реализацией Национальных проектов. К последним можно отнести диспансеризацию отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) [36-39], и Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» [40] ключевой целью которого являлось снижение смертности от онкологических заболеваний до 185 случаев на 100000 населения к 2024 году.

Диспансеризация взрослого населения реализуется в России с 2013 г., она направлена на раннее выявление наиболее часто встречающейся патологии у

населения для ее своевременной коррекции, а в итоге – на продление жизни граждан. В рамках данной программы основное внимание закономерно уделено наиболее распространенным онкологическим заболеваниям, таким как рак молочной железы, предстательной железы, шейки матки, легких, колоректальный рак, а также, в соответствии с приказами Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 года №1006н и от 3 февраля 2015 года №36ан, рак тела матки, яичников и почек. На первом (скрининговом) этапе лицам определенного возраста с установленной периодичностью проводят скрининговые исследования: маммографию обеих молочных, кал на скрытую кровь иммунохимическим методом, анализ крови на простат-специфический антиген, а также флюорографию легких. Врачи-терапевты и кабинеты медицинской профилактики в соответствии с приказом должны привлекать к диспансеризации население и проводить профилактическое консультирование с рекомендациями по здоровому образу жизни. На втором этапе углубленное обследование проводится дополнительное обследование заболевания (состояния).

Таким образом, мероприятия в рамках ДОГВН в отношении выявления онкологических заболеваний обладают чертами скрининга. Согласно определению ВОЗ, скрининг – это выявление заболевания среди лиц, не имеющих никаких симптомов с помощью тестов, исследований и других процедур, которые могут быстро и легко применены в целевой (имеющей повышенный риск) популяции [156]. Условия эффективного скрининга включают разработанную систему приглашения лиц из групп риска, и прослеживания тех из них, у кого выявлена патология; участие в нем более 70 % популяции риска, создание необходимой структуры и ресурсов для скрининговых тестов, а также для адекватного обследования и лечения выявленных больных с ранним раком или предраковой патологией; а также четкое мониторингирование и оценку системы для обеспечения гарантии качества. При эффективном планировании и внедрении скрининг должен приводить к снижению смертности.

Но смертность от ЗНО не является безупречным и однозначным показателем эффективности организации онкологической помощи, поскольку в

значительной степени зависит от множества не относящихся к последней факторов. К таковым можно отнести старение населения и связанное с ним увеличение риска заболеть ЗНО, зависимость этого показателя от показателя заболеваемости [26, 103].

По этой причине нужны другие, дополняющие критерии оценки эффективности системы онкологической помощи. К ним можно отнести динамику доли I стадии и выживаемость. Эти индикаторы, вместе с уровнем заболеваемости гораздо быстрее, чем смертность, реагируют на изменения в качестве организации онкологической помощи и раньше могут охарактеризовать ее эффективность. Важным является и измерение степени влияния введения ДОГВН на эти индикаторы по отдельности и их общее влияние на отдельные нозологии. Указанные индикаторы могут также способствовать оперативной оценке влияния на состояние системы оказания онкологической помощи в рамках диспансеризации при событиях глобального масштаба, каким стала пандемия COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

Эффективность ДОГВН в роли скрининга рака оценивалась с точки зрения ее организации. Внедрение ДОГВН способствует увеличению выявляемости злокачественных новообразований (ЗНО) на ранних стадиях [57], однако сопровождается рядом проблем, включая недостаточный контроль со стороны ведомств, неполное проведение обследований на этапе скрининга и низкий процент завершения II этапа [1]. Кроме того, некоторые исследования в рамках ДОГВН не соответствуют международным стандартам программ скрининга ЗНО по составу тестов и/или частоте их выполнения [123]. Оценка эффекта ДОГВН в роли скрининга рака на популяционном уровне, по нашим данным, ранее в России не проводилась. Также не оценивалось влияние пандемии COVID-19 на эффективность скрининга в рамках диспансеризации.

Цель исследования

Оценить эффективность диспансеризации отдельных групп взрослого населения, как метода скрининга злокачественных новообразований (рака ободочной, прямой кишки, легкого, молочной железы, шейки и тела матки, яичников, предстательной железы, почки) на основе данных популяционных канцер-регистров и выработать рекомендации по ее оптимизации.

Задачи исследования

1. Оценить динамику показателей заболеваемости при ЗНО, входящих в программу первого этапа ДОГВН (рака ободочной, прямой кишки, легкого, молочной железы, шейки и тела матки, яичников, предстательной железы, почки - индексных ЗНО, иЗНО) в Архангельской области в 2000–2018 гг.
2. Оценить динамику доли 1 стадии при иЗНО, а также рака шейки матки *in situ* в Архангельской области в 2000–2018 гг.
3. Оценить влияние введения ДОГВН на динамику показателей смертности от иЗНО и соотношения смертности и заболеваемости в Архангельской области в 2006–2019 гг.
4. Рассчитать показатели выживаемости больных иЗНО в Архангельской области в периоды 2006–2012 и 2013–2019 г. и оценить связь изменений выживаемости с ДОГВН.
5. Оценить уровни заболеваемости, выживаемости и стадийное распределение ЗНО, подлежащих скринингу в рамках диспансеризации, в период пандемии COVID-19 2020-2021 гг.
6. На основе результатов анализа разработать рекомендации по улучшению эффективности Программы ДОГВН роли скрининга ЗНО.

Научная новизна исследования

Впервые в России эффективность ДОГВН в области онкологии оценена на основе комплекса измерений динамики заболеваемости, доли I стадии, смертности, выживаемости при каждом из девяти иЗНО, включенных в программу ее первого (скринингового) этапа. В оценке значимости изменений динамики эпидемиологических показателей использован новый подход – сегментированный анализ, позволяющий связать с введением Национального проекта только статистически значимые изменения временных трендов, совпадающие с ним по времени.

Впервые на основе данных популяционного канцер-регистра оценен недоступный в официальной статистике смертности от злокачественных опухолей вклад смертности от других причин, при иЗНО варьировавший от 13 % при раке легкого до 45 % при раке шейки, тела матки и предстательной железы.

На основе анализа исходов лечения 37197 больных впервые в России с помощью регрессионных моделей Кокса проведен анализ причин зарегистрированного на 3–13 % улучшения показателей 5-летней выживаемости после введения ДОГВН при всех индексных ЗНО.

Впервые в России проведен анализ динамики эпидемиологических показателей заболеваемости, распределения по стадии и выживаемости при иЗНО в период пандемии COVID-19.

Теоретическая значимость

Снижение смертности, признанный индикатор эффективности скрининга рака, всегда проявляется отсрочено, а при повышающихся уровнях заболеваемости ЗНО, как было зарегистрировано в настоящем исследовании, может не происходить. Комплексная оценка эффекта скрининга, заключающаяся в дополнительной оценке заболеваемости, доли I стадии, ИДУ и выживаемости на

уровне популяции дает возможность идентифицировать положительные сдвиги раньше и точнее.

В клинических исследованиях, благодаря тщательному отбору пациентов и применению наиболее эффективных методов лечения, оценивается максимально достижимая выживаемость. В отличие от этого, эпидемиологический анализ, использованный в данном исследовании, позволяет определить среднюю достижимую выживаемость для всех пациентов с диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО). Разница между максимально возможной и средней достигнутой выживаемостью отражает уровень и эффективность организации специализированной онкологической помощи.

Использован новый подход в оценке возможных причин улучшения выживаемости больных ЗНО после введения ДОГВН, заключающийся в использовании регрессионного анализа Соx с последовательным вводом в модель переменных «стадия» и «метод лечения». Сокращение различий в коэффициентах риска смерти между периодами после учета стадии заболевания позволило связать положительные изменения в выживаемости при раке прямой и ободочной кишки, молочной железы и почки с внедрением ДОГВН.

Практическая значимость

Использование многомерного эпидемиологического подхода для оценки эффективности скрининга рака в рамках ДОГВН на основе данных регионального популяционного канцер-регистра может служить обоснованием для разработки оптимальной программы раннего выявления и лечения пациентов с индексными злокачественными новообразованиями, что, в свою очередь, способствует более рациональному использованию ресурсов здравоохранения, выделяемых на борьбу с раком.

Установленный в рамках популяционного анализа повышенный риск смерти больных раком прямой кишки, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, проживающих в сельской местности, отражает

ограничение доступа к квалифицированной лечебной и диагностической помощи и может быть обоснованием для разработки целевых мер по преодолению этого неравенства. Показатели выживаемости, основанные на данных ракового регистра, являются достоверными и, в отличие от данных клинических исследований, дают возможность учитывать не только демографические и клинические аспекты, но и социальные факторы.

Эпидемиологический анализ онкологической смертности и выживаемости на основе данных канцер-регистра высокого качества при наличии своевременного доступа к сведениям о дате и причине смерти может быть предложен как универсальный подход в оценке эффективности Национальных и региональных проектов по модернизации системы здравоохранения в Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Гипотеза исследования. Мы предположили, что внедрение ДОГВН приведет к увеличению заболеваемости, доли ранних стадий и выживаемости при заболеваниях, подлежащих скринингу на первом этапе, а также к снижению смертности. Это может быть обусловлено дополнительным выявлением в рамках диспансеризации клинически не проявляющихся и потенциально излечимых опухолей.

В качестве изучаемых (индексных) нозологических форм (иЗНО) были выбраны следующие виды рака: ободочной кишки (код МКБ-10 C18), ректосигмоидного соединения и прямой кишки (C19, C20-C21), трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61) и почки (C64). Сравнивали показатели грубой и стандартизованной по возрасту (мировой стандарт ВОЗ 2000 года) заболеваемости, смертности, доли I стадии, а также опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) до и после внедрения ДОГВН.

Для оценки изолированного влияния ДОГВН на показатели смертности был использован сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint

Regression Program (версия 4.7.0.0, NCI, США). Этот метод позволяет выявлять линейные тренды, определять их статистическую значимость и фиксировать временные точки изменения трендов (joinpoints). Максимальное количество точек смены трендов для анализа было ограничено тремя. Влияние ДОГВН считалось значимым, если изменение тренда заболеваемости наблюдалось в период 2012–2014 годов, а смертности — в период 2014–2017 годов.

Одно- и пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) рассчитывалась с использованием методов построения таблиц дожития (актаурный метод) и Kaplan-Meier. Сравнение различий между периодами проводилось лог-ранговым тестом. Для каждого показателя рассчитан 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа причин различий в выживаемости между периодами применялся регрессионный анализ Кокса. В модели пятилетней ОСВ для каждого из девяти наборов данных последовательно вводились переменные «стадия» и «вид лечения», чтобы учесть влияние этих факторов на выживаемость. Изменение регрессионного коэффициента после добавления этих переменных интерпретировалось как влияние улучшения ранней диагностики (в результате внедрения ДОГВН) и качества лечения (возможно, не связанного напрямую с ДОГВН).

Для каждого из иЗНО независимые прогностические факторы выживаемости определялись с помощью множественной регрессионной модели Кокса. В эту модель дополнительно включались ранговые или бинарные переменные, такие как «пол», «возраст», «место жительства», «топография» (где применимо) и «морфология».

Для оценки воздействия пандемии COVID-19 на скрининг в рамках ДОГВН проводилось сравнение двух временных периодов: 2018–2019 годы (до пандемии) и 2020–2021 годы (период пандемии). Анализ включал сравнение числа выявленных ЗНО, грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости, а также показателя однолетней выживаемости.

Научные положения, выносимые на защиту

1. В период после введения ДОГВН в 2013–2018 гг. в Архангельской области отмечен рост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости при всех иЗНО, кроме рака легкого, совпадающий с трендами в Северо-Западном федеральном округе России. Рост заболеваемости сопровождается статистически значимым увеличением доли I стадии при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы.
2. После введения ДОГВН стандартизованный по возрасту показатель смертности, а также смертности в трудоспособном возрасте при всех иЗНО не возрастает и снижается при раке прямой кишки и при раке шейки матки (трудоспособное население), при этом уровни ИДУ значимо снижались при всех иЗНО, кроме рака легкого и яичников.
3. Выживаемость больных раком молочной железы и колоректальным раком значимо возросла вследствие улучшения стадийного распределения после введения ДОГВН. Возрастание выживаемости в 2013–2019 гг. при иЗНО обусловлено улучшением доступа к специальному лечению и его качества.
4. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на скрининг и раннюю диагностику иЗНО, приведя к снижению числа вновь выявляемых случаев, неблагоприятным изменениям в стадийной структуре и снижению показателей выживаемости при большинстве исследуемых опухолей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается использованием проверенных данных об онкологических пациентах из базы популяционного ракового регистра, содержащей более 37 тысяч записей, что позволяет достичь высокой статистической мощности анализа. Для изучения эпидемиологических показателей применялись современные статистические методы, такие как сегментированная регрессия и регрессия Кокса.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по онкологии, лучевой диагностике и терапии Северного государственного медицинского университета Минздрава России 16 декабря 2024 года, заседании научно-экспертного совета НИИ онкологии Томского НИМЦ 17 июня 2025 г. Основные ее положения доложены на итоговых научных сессиях СГМУ (г. Архангельск, 2018–24 гг.), X-XVII Архангельских международных медицинских конференциях молодых учёных и студентов (г. Архангельск, 2017–2024 гг.), научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы регистрации рака. Организационные аспекты оказания онкологической помощи на современном этапе» (Томск, 2018), X съезде онкологов России (г. Нижний Новгород, 2019 г.), VI конгрессе Российского общества онкомаммологов (г. Сочи, 2019 г., г. Краснодар, 2021), на V, VII, VIII Петербургских международных онкологических форумах "Белые ночи" (г. Санкт-Петербург, 2019, 2021-2023 гг.), совместном конгрессе Международной ассоциации канцер-регистров и Североамериканской ассоциации канцер-регистров (г. Ванкувер, Канада, 2019 г.), заседаниях Российского общества онкомаммологов в Краснодаре (февраль 2021 г.), Челябинске (июль 2021 г.), пятой региональной научно-практической конференции «Школа по регистрации рака для регионов Сибири и Дальнего Востока» октябрь 2024 г.

Тема диссертационного исследования реализована в рамках государственных заданий МЗ РФ № 056-00121-18-00 на 2018-2020 гг. и № 121030300131 на 2021-2023 гг.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 15 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 11 индексируемых SCOPUS.

Внедрение результатов исследования

Методы оценки заболеваемости, смертности и выживаемости, использованные в данном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в других регионах, где работают популяционные регистры рака.

На основе анализа, проведенного в диссертационном исследовании, даны рекомендации по улучшению работы в рамках диспансеризации, проводимой в медицинских учреждениях области, по маршрутизации пациентов с подозрением на онкологические заболевания и с выявленной онкологической патологией. На основе рассчитанных в исследовании трендов заболеваемости и стадийного распределения ЗНО перераспределено количество приемов специалистов поликлиники АКОД, часть функций АКОД по диагностике и лечению больных ЗНО делегирована в медицинские учреждения области с организацией центров амбулаторной онкологической помощи. Даны рекомендации по улучшению качества вводимых в раковый регистр данных. Результаты научного исследования используются в работе ГБУЗ АО «АКОД» с 2019 г. по настоящее время (акт внедрения от 07.10.2024).

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 (акт внедрения в учебную работу СГМУ от 07.10.2024).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, а

именно пункту 3. «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

Личный вклад автора

Состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, самостоятельном проведении комплекса исследований по изучению эффективности ДОГВН на популяционном уровне, статистической обработке полученных данных, подготовке научных публикаций по материалам исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, четырех глав собственных исследований, заключения (обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, включает 13 рисунков и 33 таблицы. Дополнена двумя приложениями. Список литературы содержит 193 источника, из них – 59 отечественных, 134 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
С ПОМОЩЬЮ ДАННЫХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ КАНЦЕР-РЕГИСТРОВ

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место среди причин смертности в мире [186]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2019 году смертность от ЗНО также находилась на втором месте с грубым показателем 200,6 случая на 100 тыс. человек [54], уступая лишь смертности от заболеваний системы кровообращения.

В соответствии с указом президента РФ № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» ставилась задача к 2018 году снизить уровень смертности от новообразований, включая злокачественные, до 192,8 случая на 100 тыс. населения [35]. В указе президента 2018 года был установлен новый целевой показатель – снижение смертности от ЗНО до 185 случаев на 100 тыс. населения. Кроме того, одной из ключевых задач, обозначенных в паспорте Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», стало увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения к 2024 году до 78 лет (по сравнению с 72,9 года в 2018 году) [34, 40].

Особое внимание уделяется показателям смертности от ЗНО в отдельных возрастных группах, например, преждевременной смертности в возрасте от 30 до 70 лет, как это определяет Всемирная организация здравоохранения. В России наблюдается снижение преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний, включая ЗНО, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, а также сахарный диабет, в 2013 году этот показатель составлял 618,5 случая на 100 тыс. населения, что более чем в два раза превышает аналогичный показатель в странах ЕС [44].

В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года, обсуждавшейся в 2017–2018 годах, среди индикаторов эффективности борьбы с раком предлагалось учитывать смертность

в трудоспособном возрасте: от 15 до 55 лет для мужчин и до 60 лет для женщин [31].

1.1 Принципы регистрации рака. Значение канцер-регистров

1.1.1 Практика регистрации данных о ЗНО в России и мире

Сбор информации о заболеваемости злокачественными новообразованиями в России осуществляется преимущественно на основе анализа статистической формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». В этой форме представляются обобщенные, неперсонифицированные данные для всего населения региона, с разделением по полу, возрастным категориям и месту проживания. Для расчета показателей смертности используются данные Росстата, включающие распределение умерших от злокачественных новообразований по полу и возрасту (форма №5), а также среднегодовая численность населения административных территорий. Однако проведение более детального эпидемиологического анализа, например, с учетом множества факторов, различных гистологических типов опухолей или их локализации в пределах одной анатомической области, на основании этих форм затруднено.

Для точной оценки бремени рака (cancer burden) и эффективности его диагностики и лечения необходимо использовать системы регистрации и отслеживания случаев онкологических заболеваний [8]. Регистрация рака представляет собой систематический процесс сбора, хранения, анализа и представления данных о пациентах с онкологическими заболеваниями, который в современном виде обычно осуществляется в электронном формате.

Существует два основных типа раковых регистров: госпитальные и популяционные [72, 132]. Госпитальные регистры фиксируют информацию о пациентах с онкологическими заболеваниями, наблюдаемых в конкретных лечебных учреждениях. Основная цель таких регистров — предоставление данных о больных, их лечении и исходах, что используется преимущественно в

административных целях или для оценки качества лечения. Однако эти регистры не позволяют оценить общее бремя рака в населении, поскольку охватывают лишь ограниченную и неизвестную часть всех онкологических пациентов на данной территории.

Популяционные раковые регистры, напротив, собирают данные обо всех новых случаях злокачественных опухолей, выявленных среди населения определенной территории (например, области или республики). Это позволяет проводить статистическую оценку заболеваемости, распространенности и выживаемости при раке, а также контролировать распространение злокачественных новообразований в обществе. Популяционные регистры играют ключевую роль в эпидемиологии и общественном здравоохранении, поскольку они предоставляют данные для анализа тенденций заболеваемости и приоритетов борьбы с раком.

В экономически развитых странах на протяжении последних 50–60 лет анализ эпидемиологических показателей проводится на основе данных популяционных регистров. Эти регистры обеспечивают индивидуальный (в последние десятилетия — электронный) учет пациентов с момента постановки диагноза до момента смерти. В ряде стран с небольшой территорией (например, в скандинавских странах, Эстонии, Южной Корее) функционируют национальные регистры рака. Такие регистры играют важнейшую роль в борьбе с онкологическими заболеваниями: они позволяют описывать распространенность рака, определять приоритетные направления профилактики и лечения, а также служат базой для исследований этиологии рака и оценки эффективности противораковых мероприятий [8, 33, 43].

В России электронная регистрация случаев рака ведется с начала 2000-х годов. Однако качество данных российских раковых регистров остается недостаточно изученным и, за редкими исключениями [64, 70, 174], не подвергалось международным аудитам.

1.1.2 Роль канцер-регистров в международном прослеживании рака

Важной задачей канцер-регистров является использование международно-сравнимых протоколов записей о случаях ЗНО. Это обеспечивает важную задачу глобального прослеживания заболеваемости, смертности и выживаемости при ЗНО.

Глобальные проекты по оценке заболеваемости, смертности и выживаемости:

Глобальная обсерватория рака (Global cancer observatory, GCO) – это основанная на данных канцер-регистров высокого качества интерактивная веб-платформа, представляющая глобальную статистику рака для информирования о борьбе с раком и его исследованиях. Платформа ориентирована на визуализацию показателей рака, чтобы проиллюстрировать меняющийся масштаб, эпидемиологический профиль и влияние болезни во всем мире, используя данные из нескольких ключевых проектов Отдела по надзору за раком (Section of Cancer Surveillance, CSU) Международного агентства по изучению рака (МАИР), включая *GLOBOCAN*; *Заболеваемость раком на пяти континентах* (Cancer Incidence in Five Continents, CI5); проект *Международная оценка заболеваемости раком у детей* (International Incidence of Childhood Cancer, ИСС); и *Выживаемость при раке в Африке, Азии, Карибском бассейне и Центральной Америке* (Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America, *SurvCan*).

Данные, представленные в Глобальной обсерватории рака, являются лучшими из доступных для каждой страны мира. Однако следует проявлять осторожность при интерпретации данных, признавая текущие ограничения в качестве и охвате данных по раку, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития, где ресурсы по тщательному сбору данных о больных ЗНО ограничены. Поэтому подход МАИР заключается не только в использовании собранных данных из популяционных канцер-регистров, но и в

совместной работе с персоналом национальных регистров над улучшением качества местных данных, охвата регистра и аналитического потенциала.

GLOBOCAN. Проект GLOBOCAN является ключевой частью работы Международного агентства по изучению рака (МАИР). Последнее обновление базы данных GLOBOCAN (2022 год) предоставляет точечные оценки заболеваемости, смертности и распространенности 36 видов злокачественных новообразований в 185 странах мира. Эти оценки основаны на самых надежных источниках, таких как данные раковых регистров, которые классифицируются по степени достоверности. В тех случаях, когда прямые данные отсутствуют, расчеты проводятся косвенно, на основе данных из соседних стран с аналогичным уровнем жизни. В 2022 году информация была представлена отдельно для мужчин и женщин и распределена по 18 возрастным группам. Данные доступны на сайте МАИР в разделе Global Cancer Observatory (GCO CANCER TODAY).

Информация в базе GLOBOCAN базируется на актуальных данных, собранных при сотрудничестве МАИР с Международной ассоциацией раковых регистров и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [71].

Проект CI5 (Cancer Incidence in Five Continents), начатый в 1966 году, является одним из старейших проектов МАИР. Его цель — предоставление сопоставимых данных о заболеваемости раком из различных стран. На сегодняшний день опубликовано 12 томов, последний из которых охватывает данные за 2013–2016 годы. В этот том вошли данные 455 раковых регистров, включая девять регистров из России (Архангельская, Самарская, Псковская, Калининградская, Мурманская, Вологодская, Оренбургская области, а также Республики Коми и Карелия). Данные CI5 доступны бесплатно на сайте проекта и в виде монографий [70, 85].

Кроме того, существует база данных «**CI5 plus**», которая содержит ежегодные показатели заболеваемости раком для 124 популяций из 108 раковых регистров. Она охватывает данные о 28 основных видах злокачественных новообразований за длительный период (до 2012 года) и может быть использована для анализа временных трендов. Однако интерпретация этих

данных требует осторожности из-за изменений в практике регистрации и кодирования рака.

Существует также отдельная база данных ВОЗ, посвященная онкологической смертности (**WHO Cancer Mortality Database**). Она включает данные национальных статистических организаций разных стран с разным уровнем надежности и охвата [181]. Например, данные Новой Зеландии отслеживаются с 1950 года, Китая — с 1987 года, а российские данные доступны с 1980 года. Однако различия в кодировании причин смерти и полноте регистрации между странами требуют осторожного подхода к интерпретации.

CONCORD. Клинические исследования выживаемости, как правило, направлены на оценку эффективности новых методов лечения. При этом в таких исследованиях используются наиболее современные методы диагностики и терапии, а участники отбираются таким образом, чтобы минимизировать влияние факторов, которые могли бы исказить результаты и поставить под сомнение эффективность изучаемого подхода. В отличие от клинических исследований, популяционная оценка выживаемости при злокачественных новообразованиях считается золотым стандартом для оценки общей эффективности системы здравоохранения в борьбе с раком [87].

Популяционные расчеты выживаемости, основанные на данных раковых регистров, охватывают всех пациентов с онкологическими заболеваниями в конкретной стране или регионе, независимо от их возраста, социального статуса, стадии заболевания или доступности лечения. Эти данные включают как тех, кто получает лечение в высокоспециализированных учреждениях, так и тех, кто обращается в менее оснащенные медицинские центры, где может отсутствовать необходимое оборудование или квалифицированный персонал. Кроме того, часть пациентов может не получить полного объема лечения из-за его высокой стоимости (если она не покрывается страховой компанией) или тяжелых побочных эффектов. По этой причине популяционные показатели выживаемости всегда ниже, чем уровни выживаемости, наблюдаемые в клинических исследованиях.

Популяционные оценки выживаемости отражают множество факторов, включая своевременность выявления рака после появления первых симптомов, эффективность работы первичного звена здравоохранения, оперативность начала специализированного лечения, а также доступность квалифицированного персонала и необходимого оборудования для проведения терапии. На эти показатели также существенно влияют человеческие и финансовые ресурсы системы здравоохранения, а также ее общая эффективность.

В этом контексте программа CONCORD, разработанная Группой оценки онкологической выживаемости Лондонской школы гигиены и тропической медицины под руководством профессоров М. Коулмана и К. Аллемани, имеет ключевое значение. Она направлена на проведение популяционной сравнительной оценки выживаемости больных раком во всем мире. В первом исследовании CONCORD [86] была проанализирована 5-летняя стандартизованная по возрасту относительная выживаемость 1,9 миллиона пациентов с раком молочной железы, ободочной и прямой кишки, а также предстательной железы за период с 1990 по 1999 год. Исследование включало данные из 101 ракового регистра из 31 страны. Были выявлены значительные различия в показателях выживаемости между странами, расовыми группами и временными периодами (1990–1994 и 1995–1999 годы).

По-настоящему глобальный масштаб программа приобрела в исследовании CONCORD-2 [65], которое охватило 25 676 887 пациентов с диагнозом рака, установленным в период с 1995 по 2009 год. Анализ включал 10 наиболее распространенных видов рака, которые составляют 63 % мирового онкологического бремени. Данные были предоставлены 279 популяционными раковыми регистрами из 67 стран, охватывающими население общей численностью 896 миллионов человек.

Исследование CONCORD-3 продолжило глобальный мониторинг тенденций выживаемости при онкологических заболеваниях. В него вошли пациенты с диагнозом злокачественных новообразований (ЗНО), установленным в период с 2000 по 2014 год, с последующим наблюдением до конца декабря 2014

года [64]. Анализ охватил данные о 18 видах рака, которые составляют 75% глобального онкологического бремени. Среди них: ЗНО пищевода, желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, поджелудочной железы, легкого, меланомы кожи, рак молочной железы (у женщин), шейки матки, яичников и простаты у взрослых (15–99 лет), а также опухоли головного мозга, лимфомы и лейкемии у взрослых и детей (0–14 лет). Исследование включало данные из 322 раковых регистров из 71 страны, из которых 47 предоставили данные с полным охватом населения.

Дополнительно при наличии данных анализировались показатели выживаемости в зависимости от стадии заболевания, морфологии опухоли и этнической принадлежности пациентов. Всего было проанализировано более 37,5 миллионов индивидуальных записей о пациентах. В настоящее время рабочая группа CONCORD насчитывает около 600 специалистов.

Программа CONCORD позволяет выявить международные различия в онкологической выживаемости и оценить эффективность систем здравоохранения различных стран в борьбе с раком. Ее результаты помогают определить направления для улучшения диагностики и лечения рака на глобальном уровне.

1.2 Скрининг рака. Основные цели и принципы

1.2.1 Рекомендации ВОЗ по скринингу ЗНО

Борьба с онкологическими заболеваниями охватывает мероприятия, направленные на первичную профилактику рака, раннюю диагностику, лечение и реабилитацию пациентов. Каждое из этих направлений реализуется в рамках национальных и региональных программ. Наличие долговременного и качественного регистра данных позволяет проводить многомерный статистический анализ заболеваемости, смертности, распространенности и выживаемости рака в данной области. Такая оценка позволяет обнаруживать

изменения трендов эпидемиологических показателей и связать их с введением программ, направленных на борьбу с ЗНО.

Одним из признанных способов уменьшения смертности от злокачественных новообразований является скрининг – набор диагностических процедур, предназначенных для обнаружения рака на ранних стадиях, до появления симптомов. По определению ВОЗ, скрининг – это выявление не проявляющего себя симптомами заболевания или дефекта с помощью тестов, обследований или других процедур, которые можно применить быстро [103; 139; 156].

При рассмотрении вопроса о применении любого метода скрининга следует учитывать ряд факторов:

- Чувствительность: эффективность теста в обнаружении рака у больных ЗНО;
- Специфичность: степень, в которой тест дает отрицательные результаты у тех, кто свободен от рака;
- Прогностическая ценность положительного результата: частота выявления заболевания у испытуемых с положительным результатом теста;
- Отрицательная прогностическая ценность: пропорция испытуемых без ЗНО, среди тех, у кого был отрицательный результат теста;
- Приемлемость: пропорция представителей группы риска ЗНО, для кого предназначен скрининговый тест, которые согласны пройти его.

Скрининговый тест должен быть сбалансирован, чтобы 1) удостовериться, что как можно меньше пациентов, имеющих ЗНО, были пропущены (высокая чувствительность) и 2) как можно меньше людей, не имеющих ЗНО, подлежали дальнейшим диагностическим тестам (высокая специфичность). Учитывая высокую чувствительность и специфичность, вероятность того, что положительный скрининговый тест даст правильный результат (положительная прогностическая ценность), сильно зависит от распространенности заболевания в

популяции. Если распространенность заболевания очень низкая, даже лучший скрининговый тест не будет эффективен для общественного здравоохранения.

Политика в отношении раннего выявления рака может заметно различаться в разных странах. Экономически развитые страны могут проводить программы скрининга, направленные на раннее выявление рака шейки матки и молочной железы [102, 162], в азиатских странах – еще и рака желудка [83, 165]. Однако такие программы не рекомендуются в наименее развитых странах с низкой распространенностью рака и слабой инфраструктурой здравоохранения. Кроме того, только организованные программы скрининга, вероятно, будут полностью успешными только в случае охвата значительной части группы риска.

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает, что страны, которые выступают за то, чтобы выявление рака оставалось частью повседневной медицинской практики или которые просто побуждают людей проходить специальные тесты через регулярные промежутки времени (оппортунистический скрининг), *вряд ли* смогут реализовать весь потенциал скрининга.

Успех программ скрининга зависит от ряда основополагающих принципов:

- Целевое заболевание должно быть часто встречающейся формой рака с высокой сопутствующей заболеваемостью или смертностью;
- Должно быть доступно эффективное лечение выявленных ранних форм ЗНО, способное снизить заболеваемость и смертность;
- Процедуры тестирования должны быть приемлемыми, безопасными и относительно недорогими.

Программы скрининга должны быть организованы в рамках национальной программы борьбы с раком, чтобы гарантировать, что скринингу подвергается большая часть целевой группы, и чтобы те люди, у которых были выявлены подозрительные на рак патологические изменения, получали в дальнейшем своевременно соответствующую диагностику и лечение. Необходимо достичь согласия по руководящим принципам, которые будут применяться в национальной программе борьбы с раком, в отношении:

- частоты скрининга и возраста, в котором он должен проводиться;

- системы контроля качества отборочных тестов;
- определения механизмов направления на лечение выявленной патологии;
- разработки информационной системы, способной:
 - рассылать приглашения на первичный просмотр;
 - вызывать лиц для повторного обследования;
 - следить за теми, у кого выявлены отклонения от нормы;
 - контролировать и оценивать программу.

По ряду причин пациенты часто не соблюдают рекомендуемые меры по раннему выявлению рака, не являются на регулярные скрининговые исследования. Это во многих случаях в условиях оппортунистического скрининга касается и медицинских работников, которые понимают концепцию ранней диагностики, но не соблюдают рекомендации. Несоблюдение требований является общей проблемой для охраны здоровья, и ее следует решать комплексно, чтобы улучшить результаты и сократить бесполезную трату ресурсов.

Скрининг, который концентрируется исключительно на группе высокого риска, редко бывает оправданным, поскольку выявленные группы риска обычно составляют лишь небольшую часть бремени рака в стране. Поэтому при планировании охвата программами скрининга необходимо принять меры, чтобы обеспечить включение всех лиц, подвергающихся высокому риску. Это требование может оказаться трудным для выполнения. Например, при скрининге на рак шейки матки женщин с высоким риском, представляющих, как правило, депривированные социальные слои населения, часто трудно привлечь к участию в скрининге.

В то же время ВОЗ подчеркивает, что, пропагандируя программы скрининга как часть раннего выявления рака, важно, чтобы национальные программы борьбы с раком не навязывали «высокие технологии» развитого мира странам, у которых нет инфраструктуры и ресурсов для надлежащего использования этих технологий или обеспечения адекватного охвата населения. Успех скрининга зависит от наличия достаточного количества персонала для проведения

скрининговых тестов и от наличия средств, для проведения уточняющей диагностики, лечения и последующего наблюдения [156].

Организованный скрининг. «Организованные» программы скрининга обычно требуют более высокой степени управления, чем минимально ожидаемой при «непрограммном», оппортунистическом скрининге. В «организованной» программе, в дополнение к определению целевой группы (групп) населения, скринингового теста и скрининговых интервалов, обосновывается также программная политика и протоколы, определяющие процедуры управления и показания к ним и основанные на убедительных доказательствах эффективности и надлежащем балансе между пользой и вредом. Для организации программы скрининга также требуется команда, которая отвечает за реализацию политики на национальном или региональном уровне. В ее функцию входит координация мероприятий по обеспечению скрининга, поддержание его необходимого качества и формирование отчетности о текущем состоянии и результатах. Такие регулирующие структуры обычно являются независимыми и обеспечивают надзор и мониторинг большинства этапов процесса скрининга, а также исчерпывающие инструкции и правила, определяющие стандартные рабочие процедуры. Кроме того, необходима также структура контроля эффективности скрининга, располагающая средствами определения распространенности рака среди населения [10, 76, 102].

1.2.2 Современные рекомендации по скринингу отдельных ЗНО

Наиболее устоявшиеся традиции популяционного скрининга наблюдаются в экономически развитых странах Европы [76, 145] и Северной Америки [60, 162]. За последние два-три десятилетия национальные программы популяционного скрининга для наиболее распространённых форм злокачественных новообразований также начали развиваться в нескольких странах Азии, включая Японию [103], Южную Корею [83, 165], Китай [77, 169] и Тайвань [177]. В странах с низким и средним уровнем экономического развития организация

скрининга имеет свои особенности и сопряжена с целым рядом факторов, влияющих на его эффективность, в целом значительно меньшую, чем в экономически развитых странах [151, 152].

Существуют убедительные доказательства высокой эффективности массового скрининга для четырех типов злокачественных новообразований — рака шейки матки, молочной железы, ободочной и прямой кишки — на основе исследований, проведенных в европейских и североамериканских популяциях. Для рака эндометрия и предстательной железы эти доказательства в настоящее время неубедительны, но Американское общество рака выработало рекомендации по ранней диагностике этих заболеваний. В таблице 1.1 обобщены обобщенные рекомендации по скринингу рака во взрослой бессимптомной популяции умеренного риска из США и Европы.

Таблица 1.1 - Обобщенные рекомендации по раннему выявлению рака во взрослой бессимптомной популяции умеренного риска США и Европы [76, 162]

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
Молочная железа	Женщины должны проходить регулярную скрининговую маммографию с 45 лет ; Женщины в возрасте от 45 до 54 лет должны проходить обследование каждый год , а также женщины могут начать ежегодные обследования с 40 до 44 лет. Женщины в возрасте ≥55 лет должны перейти на скрининг раз в два года или иметь возможность продолжать обследование ежегодно; женщины должны продолжать проходить маммографию до тех пор, пока у них хорошее общее состояние здоровья и их ожидаемая продолжительность жизни не менее	Рекомендованный скрининговый тест – маммография. Более широкий, чем рекомендуемый для скрининга целевой возраст населения от 50 до 69 лет принят в Австрии, Чешской Республике, Франции, Греции, Венгрии, Италии, Нидерландах, Португалии и Швеции. В Чехии программа скрининга открыта для всех женщин 45 лет и старше, но приглашение отправляется только женщинам в возрасте до 70 лет. В Эстонии установлен более узкий целевой возрастной диапазон от 50 до 64 лет. Интервал скрининга - 2 года во всех странах ЕС кроме Мальты и

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
	10 лет.	Великобритании (оба 3 года)
Шейка матки	Скрининг рекомендуется начинать с 21 года. Для женщин в возрасте от 21 до 29 лет он должен проводиться каждые три года с использованием традиционного или жидкостного цитологического теста по Папаниколау. Для женщин в возрасте от 30 до 65 лет скрининг следует проводить каждые пять лет с тестом на ВПЧ и мазком по Папаниколау (предпочтительный вариант), или каждые три года только с мазком по Папаниколау (допустимый вариант). Женщинам в возрасте >65 лет, у которых было ≥ 3 последовательных отрицательных результатов Пап-тестов или ≥ 2 последовательных отрицательных результатов тестов на ВПЧ и Пап в течение последних 10 лет, при этом последний тест проводился в последние 5 лет, следует прекратить скрининг на рак шейки матки. Женщинам, перенесшим тотальную гистерэктомию, следует прекратить скрининг рака шейки матки.	Рекомендуемый возраст начала скрининга в большинстве стран Европы от 25 или 30 до 64 или 69 лет. Тест на ВПЧ в качестве первичного скринингового теста предлагается, по крайней мере, в некоторых программах/регионах в Дании, Финляндии, Италии и Швеции (в качестве единственного теста), Румыния и Мальта (в совместном тестировании с цитологией), и Португалия (как в качестве единственного теста, так и в совместном с ПАП-мазком тестировании). Программы, основанные на тестировании ВПЧ, обычно начинаются в более позднем возрасте, чем основанные на цитологии. Интервал составляет 3 или 5 лет для программы популяционного цитологического скрининга (кроме Чехии) и 5 лет для программы на основе ВПЧ. При оппортунистическом цитологическом тестировании интервал скрининга часто намного короче рекомендуемого интервала в 3 или 5 лет.
Колоректальный рак	Предлагается иммунохимический анализ кала (ежегодно), или высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты (ежегодно), или	Интервал проверки для программ gFOBТ / FIT составляет 2 года во всех странах, кроме Австрии и Латвии, где скрининг проводится ежегодно. Колоноскопия вне программ

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
	мультицелестный анализ ДНК в кале(каждые 3 года, в соответствии с рекомендациями производителя), или колоноскопия (каждые 10 лет), или КТ-колонография (каждые 5 лет) или гибкая сигмоидоскопия (каждые 5 лет).Взрослые в возрасте 45 лет и старше должны проходить регулярный скрининг с использованием высокочувствительного теста на стул или структурного (визуального) обследования, в зависимости от предпочтений пациента и доступности тестов; в рамках процесса скрининга все положительные результаты неколоноскопических скрининговых тестов должны сопровождаться своевременной колоноскопией; здоровые взрослые с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет должны продолжать обследование до 75 лет. В возрасте 76-85 лет решения по скринингу следует принимать индивидуально, исходя из предпочтений пациента, ожидаемой продолжительности жизни, состояния здоровья и предшествующего анамнеза скрининга. В возрасте старше 85 лет от продолжения скрининга следует воздержаться	популяционного скрининга предлагается с интервалом в 10 лет в Австрии, Чехии и Германии и с интервалом в 5 лет в Греции. В рамках программ популяционного скрининга колоноскопия предлагается в Польше один раз в жизни, как и в случае сигмоидоскопии в Италии и Англии. Самый широкий рекомендуемый целевой возраст от 50 до 74 лет принят в программах популяционного скрининга в Бельгии, Хорватии, Дании, Франции, Литве, Португалии, Словения и Великобритании (только Шотландия). Целевой возраст более узкий в Бельгии (фламандский регион), Кипре, Финляндии, Венгрии, Ирландии, Италии, Мальте, Нидерландах, Польше, Португалия (Центральный регион), Испания, Швеция и Великобритании (Англия, Уэльс и Северная Ирландия), а в Австрии (возраст 40-80 лет) и Чехии больше (50+ лет) он более широкий. В Чехии приглашение отправляется только мужчинам и женщинам до 70 лет, хотя могут участвовать и более пожилые люди. Рекомендуемый целевой возраст от 50 до 74 лет принят для неопуляционных программ в Германии и Латвии.
Легкое	Предлагается низкодозная компьютерная томография.	Разрабатываются рекомендации на основе новых опубликованных данных

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
	Ежегодное обследование взрослых в возрасте 55-75 лет, которые: • Курят в настоящее время или бросили курить в течение последних 15 лет; а также • Курят как минимум по упаковке в день в течение 30 лет (30 pack-years); а также • Получили научно обоснованные консультации по отказу от курения, если они в настоящее время курят; а также • Прошли процесс принятия информированных/совместных решений, который включал информацию о потенциальных преимуществах, ограничениях и вреде скрининга с использованием КТ с низкой дозой; а также • Имеют доступ к крупномасштабному высококачественному центру скрининга и лечения рака легкого.	[61, 91] в Европе
Предстательная железа	Скрининговый тест – простат-специфический антиген сыворотки с пальцевым ректальным исследованием или без него. Мужчины, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет не менее 10 лет, должны	В настоящее время популяционный скрининг не рекомендован. Готовятся рекомендации на основе новых опубликованных данных. Ожидаются более убедительные доказательства эффективности скрининга с учетом соотношения вреда и пользы [145]

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
	иметь возможность принять информированное решение со своим врачом о том, следует ли проходить скрининг на рак простаты, после получения информации о потенциальных преимуществах, рисках и неопределенностях, связанных со скринингом рака простаты. Скрининг рака предстательной железы не должен проводиться без процесса принятия информированного решения.	
Эндометрий	Организованный популяционный скрининг не рекомендован. Во время менопаузы женщины должны быть проинформированы о рисках и симптомах рака эндометрия. Им настоятельно рекомендовано сообщать своим врачам о любых неожиданных кровотечениях или кровянистых выделениях.	Скрининг не рекомендован
Пищевод	В США и Европе скрининг не рекомендован. <i>В Китае в некоторых сельских районах эндоскопическое обследование проводится каждые пять лет для людей в возрасте от 40 до 75 лет, которые проживают или родились в регионах с высокой заболеваемостью раком пищевода. Группу скрининга составляют те, кто имеет близких родственников с диагнозом рак пищевода, у кого были выявлены предраковые изменения, кто имел рак головы и шеи в анамнезе, или кто подвержен определённым факторам риска, таким как курение [135]. Эндоскопический скрининг рака желудка в Корее, Японии, Тайване направлен в том числе на раннее выявление рака пищевода</i>	
Желудок	В США и Европе не рекомендован. <i>В Японии рекомендован как для популяционного, так и для оппортунистического скрининга лицам старше 50 лет. В Корее рекомендован как для популяционного, так и для оппортунистического скрининга лицам в</i>	

Локализация	Популяция риска, тест, рекомендации по его использованию	
	США	Европа
	<i>возрасте 40-75 лет. В качестве методов скрининга могут быть использованы рентгенография/рентгеноскопия с бариевым контрастом или фиброоптическая гастроскопия один раз в два года [103, 170]. В Китае целевая группа для скрининга рака желудка - лица старше 40 лет, которые соответствуют одному из следующих критериев:</i> <i>(1) проживающие в зонах повышенного риска рака желудка; (2) инфицированные Helicobacter pylori; (3) предраковые заболевания желудка в анамнезе; (4) имеются родственники первой степени родства, у которых диагностирован рак желудка; или (5) они подвергались воздействию факторов рака желудка. Основные методы диагностики включают: 1) тест на пепсиноген, гастрин-17 и анти-H. pylori. 2) гастроскопия (эндоскопия) - считается золотым стандартом скрининга рака желудка [77]</i>	
Печень	<i>В США и Европе не рекомендован.</i> <i>Лица, хронически инфицированные вирусным гепатитом В или С, циррозом любой этиологии, злоупотребляющие алкоголем, имеющие неалкогольную жировую болезнь печени в анамнезе или воздействие афлатоксинов имеют высокий риск рака печени. В Китае стандартным подходом скрининга на рак печени является измерение альфафетопротеина и ультразвуковое исследование печени каждые 6 месяцев среди населения высокого риска [131]</i>	

В целом, американские и европейские рекомендации по скринингу имеют значительные различия в определении групп риска, возраста скрининга, интервалов между скрининговыми исследованиями, а также, собственно, методов скрининга.

Так, в США скрининг рака молочной железы в популяции умеренного риска рекомендовано начинать в возрасте 45 лет ежегодными маммографическими исследованиями в течение последующих десяти лет и последующим переходом на обследования раз в два года [142], тогда как в большинстве европейских стран скрининговый возраст составляет 50-75 лет, а межскрининговые интервалы – два и даже три года. При этом есть свидетельства в пользу ежегодного скрининга среди женщин в перименопаузе, состоящие в том, что двухгодичный маммографический скрининг у женщин в 45–55 лет связан с повышенным риском

диагностирования поздней стадии рака молочной железы, что приводит к повышенному риску смерти от рака молочной железы, по сравнению с ежегодным скринингом [128]. Другим важным отличием является то, что в американских рекомендациях не установлен возраст окончания скрининга.

Организованный скрининг рака молочной железы имеет преимущество перед оппортунистическим. Существуют последовательные данные РКИ и наблюдательных исследований о том, что активные приглашения или участие в современных программах маммографического скрининга по сравнению с обычной диагностической помощью связано со снижением смертности от рака молочной железы в целом, а также у женщин в возрасте от 40 до 49 лет и от 50 лет и старше [134].

Существует мнение, что наблюдаемое снижение смертности от рака молочной железы в значительной степени связано со значительными улучшениями в эффективности лечения, а не с ранней диагностикой [66, 130]. Но в двух европейских популяционных исследованиях высокого разрешения, где была возможность отдельно оценивать эффекты от улучшения лечения и введения скрининга, было показано, что риск смерти от рака молочной железы в популяции прошедших скрининг женщин был ниже на 20–60 % по сравнению с нескринированной популяцией умеренного риска [67, 166].

Особый интерес вызывает сравнительно большая группа женщин с высоким риском рака молочной железы. В США рекомендуется ежегодный скрининг, включающий маммографию и МРТ, начиная с 30-летнего возраста, для женщин с известной мутацией BRCA, а также для тех, кто не проходил тестирование, но имеет близких родственников с этой мутацией, или для женщин с пожизненным риском рака молочной железы около 20–25 % и более, согласно специализированным моделям оценки риска. Ежегодная МРТ и маммография также рекомендуются женщинам, которые лечились от болезни Ходжкина с облучением грудной клетки в возрасте до 30 лет, а также женщинам с синдромами Ли-Фраумени, Каудена и Баннаяна-Райли-Рувалькабы и их родственникам первой степени родства [154].

Для скрининга рака шейки матки в США наиболее рекомендованным подходом является котестирование на ВПЧ высокого риска и цитологическое исследование мазка с переходной зоны/цервикального канала на атипию раз в пять лет (в случае отрицательного предыдущего ответа). Цитологическое исследование мазка по Папаниколау в отсутствие теста на ВПЧ рекомендовано раз в три года. Более того, в последней версии рекомендаций исследование на ВПЧ, как единственный тест, также рекомендовано с интервалом пять лет [172], что подчеркивает более ранний характер ПЦР-теста. В большинстве стран Евросоюза введение одномоментного с цитологией и единственного исследования на ВПЧ высокого риска пока в стадии внедрения [145]. То же самое касается и экономически развитых азиатских стран [60, 103, 177].

В США для скрининга колоректального рака у людей с умеренным популяционным риском в возрасте 45–75 лет предлагается широкий спектр диагностических методов. К ним относятся ежегодный иммунохимический анализ кала, ежегодный высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты, мультитаргетный анализ ДНК в кале каждые 3 года (в соответствии с рекомендациями производителя), а также колоноскопия каждые 10 лет, КТ-колонография каждые 5 лет и гибкая сигмоидоскопия каждые 5 лет. [73, 74, 111, 118, 182, 183, 185]. Уровень заболеваемости и смертности от колоректального рака снижается в течение последних двух десятилетий среди взрослых в возрасте 50 лет и старше, что во многом объясняется вкладом скрининга в профилактику и раннее выявление [133, 160]. В большинстве Европейских стран, включая Россию, единственным скрининговым методом является анализ кала на скрытую кровь раз в два года в популяции риска 50–74 года. Эндоскопическое исследование (чаще колоноскопия) предлагается в случае положительного теста на скрытую кровь, либо используется однократно в течение жизни [76]. В развитых азиатских странах, где распространенность колоректального рака стремительно растет, исследование кала на скрытую кровь рекомендовано с 40 лет ежегодно [103, 135, 165]. В дополнение, тотальная

колоноскопия рекомендована в качестве метода популяционного скрининга в Корее и Китае [135; 165] и не рекомендована в Японии.

Популяционный скрининг рака предстательной железы, включающий тест на сывороточный ПСА, в целом не рекомендован ни в Европе, ни в США. Это изменение в практике скрининга, существовавшего в США с начала 1990 годов, было принято в 2010 году на основании данных рандомизированных исследований и метаанализов, не показавших существенного снижения риска смерти среди популяции скрининга [184].

Новый метод скрининга, основанный на применении низкодозной компьютерной томографии, продемонстрировал высокую чувствительность к раннему выявлению рака легкого и преимущества в выживаемости по сравнению с рентгенографией, как показали исследования NLST в США [61] и NELSON в Европе [91]. Это дало возможность рекомендовать низкодозную КТ в США населению в возрасте 55–75 лет в популяционной группе высокого риска. Введение НДКТ-скрининга в европейских и азиатских странах с высоким уровнем экономического развития в настоящее время также осуществляется.

Рак желудка и пищевода являются наиболее распространенными ЗНО в Китае, Японии, Корее, Тайване. Поэтому в этих странах внедрены или внедряются программы популяционного скрининга, включающие эндоскопическое исследование раз в один-два года, начиная с возраста 40 лет. В глобальной программе прослеживания выживаемости CONCORD у больных, которым диагноз рака желудка был установлен в 2010–2014 г., наиболее высокие показатели пятилетней нетто-выживаемости были выявлены в Корее и Японии (более 60 %), что в 3–4 раза превышает соответствующие показатели в странах со сравнимым уровнем экономического развития, таких как США, Дания, Великобритания. Главной причиной таких различий авторы считают большую долю ранних стадий в странах скрининга (в Японии доля I стадии инвазивного рака желудка более 50 %) [64].

В условиях распространения заболеваемости вирусными гепатитами В и С в мире растет заболеваемость раком печени. Особенно велики уровни

заболеваемости в Восточной Азии. В Китайском округе Яньтинг стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составляет 69,1 и 28,2 на 100 000 мужского и женского населения, соответственно. В Китае стандартным скрининговым подходом является измерение сывороточного уровня альфа-фетопротеина и ультразвуковое исследование каждые 6 месяцев для скрининга рака печени в группе *высокого риска* [131]. К последним относятся лица, хронически инфицированные вирусным гепатитом В или С, с циррозом любой этиологии или злоупотребляющие алкоголем, а также имеющие неалкогольную жировую болезнь печени в анамнезе или воздействие афлатоксина.

В то же время уровень требуются доказательства эффективности этого подхода из исследований даже в Китае. Так, кластерное РКИ, проведенное в Шанхае, показало, что на основе скрининга при обнаружении альфа-фетопротеина в сочетании с УЗИ брюшной полости смертность от рака печени снизилась на 37 % [190]. Исследование, проведенное в Тайване, также показало, что выживаемость в группе скрининга была значительно выше, чем в контрольной группе [188]. Однако в популяционном исследовании с участием 68 510 человек эффект скрининга этим же набором диагностических подходов не привел к снижению смертности [114].

В целом, можно с уверенностью сказать, что высокий уровень доказанной эффективности скрининга рака на международном уровне существует лишь для ограниченного числа ЗНО, включая рак шейки матки, молочной железы, колоректальный рак, а также при определенных условиях — рак легкого и предстательной железы. Необходимы дополнительные исследования для оценки целесообразности внедрения скрининга при опухолях желудочно-кишечного тракта, меланоме, раке тела матки, яичников и почек. Внедрение любого вида скрининга возможно только при условии, когда польза от внедрения скринингового теста (-ов) перевешивает вклад негативных эффектов [14]. Возможные негативные эффекты скрининга описаны в следующем разделе.

1.2.3 Негативные эффекты скрининга

Существование разнообразия методов скрининга рака позволяет нам понять масштаб их влияния на весь спектр онкологической помощи. Все тесты сопровождаются результатами, и скрининг рака не исключение. Тест либо выявляет ЗНО у человека, либо нет. Однако на самом деле есть четыре результата (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 - Результаты диагностики ЗНО в рамках скринингового теста

Истинно-отрицательный	Скрининговый тест говорит о том, что у пациента нет рака, когда он и на самом деле он не болен
Ложноположительный	Скрининговый тест показывает, что у пациента рак, хотя на самом деле он у него отсутствует
Ложноотрицательный	Скрининговый тест не смог выявить рак, но у пациента присутствует рак
Истинно-положительный	Скрининговый тест выявляет у пациента рак, и у пациента присутствует рак

Любой из результатов может быть потенциально связан с неблагоприятными эффектами. В истинно-отрицательном сценарии (идеальный случай, когда у пациента нет рака) потенциальные неблагоприятные последствия скринингового теста носят процедурный и финансовый характер. Например, при обследовании на колоректальный рак с помощью колоноскопии могут возникнуть перфорация и кровотечение. Маммография связана с небольшим количеством радиации. Средняя доза на молочную железу составляет 4 мЗв. Но после 40 лет риски, связанные радиацией, очень низки и намного ниже, чем естественный риск смерти от рака молочной железы [106].

Для ложноположительных и ложноотрицательных результатов скрининговый тест не способен точно определить истинное состояние болезни. Когда результаты скринингового теста кажутся отклонением от нормы, в случае если рака нет (ложноположительный результат), может возникнуть беспокойство, и каждая дополнительная диагностическая процедура может представлять

собственные риски. При раке молочной железы в среднем 10 % женщин будут дополнительно обследованы после скринингового обследования, и только у 5 из 100 вызванных женщин будет выявлен рак [147]. В случае ложноотрицательного результата своевременно не обращаются за медицинской помощью. Лечение в таких случаях может быть отложено, даже если присутствуют симптомы рака. Очевидно, что тяжесть непредвиденных последствий такого сценария зависит от типа и стадии рака.

Гипердиагностика. Считается, что гипердиагностика является одним из основных неблагоприятных явлений при скрининге рака, она обычно определяется как выявленный при скрининге рак, который не стал бы симптоматическим в течение жизни человека [90]. Есть два механизма возникновения гипердиагностики. Во-первых, пациент с раком, обнаруженным при скрининге, может умереть от других причин до того, как его рак разовьется до той степени, при которой он вызовет симптомы. Это становится более вероятным, когда шансы умереть от конкурирующих причин выше, например, при обследовании пожилых людей [169] или людей с множеством сопутствующих заболеваний. Во-вторых, некоторые виды рака, обнаруженные при скрининге, могут быть непрогрессирующими (т. е. вялотекущими или регрессирующими) и, таким образом, никогда не достигнут точки, при которой они вызовут симптомы. В обоих случаях для отдельного случая при скрининге невозможно определить, был ли поставленный диагноз гипердиагностикой.

1.2.4 Опыт скрининга ЗНО в РФ

Рак желудка. Скрининг рака желудка в РФ, как и в большинстве стран мира, не внедрен. В ряде публикаций [6, 52] обсуждается необходимость и условия внедрения эндоскопических и лабораторных методик скрининга.

В Тюменской области с 2017 г. осуществляется программа ранней диагностики рака желудка, состоящая в лабораторном исследовании человеческого интактного гемоглобина и гемоглобулин - гаптоглобулинового

комплекса в образцах кала и последующем, при положительных результатах данной пробы, эндоскопическом исследовании желудка. Среди всех обследованных пациентов рак желудка был обнаружен у 0,03 %. При этом доля случаев рака желудка на стадиях 1–2 среди активно выявленных составила 48,8 %, в то время как в общей популяции больных раком желудка этот показатель равен 23,0 %. Требуется более глубокий анализ эффективности этого подхода в рамках статьи, в настоящее время имеется только сообщение в тезисах докладов [51].

В рамках программы диспансеризации отдельных групп взрослого населения (ДОГВН) с 2019 г. [39] предусмотрена однократная гастроскопия в возрасте 45 лет. Эффективность данного подхода нуждается в верификации.

Колоректальный рак. В РФ в национальном масштабе в настоящее время не существует действующих рекомендаций по скринингу колоректального рака. Необходимость введения скрининга обозначена в ряде публикаций [49; 50; 59]. Ранняя диагностика рака ободочной и прямой кишки осуществляется в рамках программы диспансеризации отдельных групп взрослого населения с 2013 г. [36–39] и будет описана в следующем разделе.

Рак легкого. В 2016 году были опубликованы рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена, разработанные группой авторов из различных профессиональных сообществ, включая Консорциум онкологических учреждений России, Лигу содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка, Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов, Российскую ассоциацию радиологов и Российское научное медицинское общество терапевтов. Рекомендации разработаны для действий при обращении пациентов с симптомами, позволяющими предположить наличие рака легкого, поэтому не могут соответствовать скринингу. В рекомендациях было указано, что «скрининг рака легкого с использованием НДСКТ не может быть рекомендован как стандартная методика профилактического рентгенологического обследования

органов грудной полости», в то же время не исключается возможность его внедрения в благоприятных экономических условиях [48].

Такие условия имеются в г. Москва, где с 2017 г. работала программа «Московский скрининг», в рамках которой только в течение первого года проекта было проведено 5310 НДКТ. В сравнении с 2016 г., в 2018 г. доля 1–2 стадии рака легкого возросла с 28,3 до 40,3 % [29]. Результаты программы признаны удовлетворительными, рекомендовано внедрение НДКТ в качестве скрининга в масштабах страны [13].

В рамках программы ДОГВН для ранней диагностики рака легкого (в том числе) применяется цифровая флюорография населения в возрасте 19–98 лет [39] и ее эффективность в роли скрининга нуждается в оценке.

Рак молочной железы. Клинические рекомендации РООМ по скринингу рака молочной железы предложены в 2016 г. Российским обществом онкомаммологов [20]. Но до настоящего времени скрининг рака молочной железы не носит массового характера. В то же время, в ряде регионов предпринимались попытки введения маммографического скрининга. Такой опыт имеют Москва [53], Ханты-Мансийский автономный округ [5]. В то же время даже в этих регионах охват женского населения маммографическими исследованиями составляет 29 %, что далеко от оптимальных значений [5]. В региональных программах скрининга рака молочной железы рентгеновская маммография предлагается группе возрастного риска 40–69 лет один раз в два года.

Обсуждается в научных кругах возможность использования в качестве метода скрининга цифрового томосинтеза [6], УЗИ и соноэластографии [12]. С 2013 года маммография используется в рамках ДОГВН – до 2019 г. один раз в три года [36–38], а с 2019 года один раз в два года [39] и нуждается в оценке эффективности.

Рак шейки матки. В СССР/России вторичная профилактика рака шейки матки имеет длинную историю. Активная работа по цитологическому скринингу РШМ развернулась после создания централизованных цитологических лабораторий на основании приказа Минздрава СССР №1253 от 30.12.76 г. (цит. по

Новик В.И. [32]). Тем не менее, организованный популяционный скрининг отсутствует до настоящего времени. В качестве метода оппортунистического скрининга наиболее часто предлагается цитологическое исследование женскому населению в возрасте 21–69 лет, в ряде регионов внедряется жидкостная цитология [28, 41, 55]. Внедрение ВПЧ-тестирования в России пока на стадии обсуждения [56].

Цитологическое исследование мазка в шейки матки у женского населения в возрасте 18–63 лет предлагается в числе методов скрининга на первом этапе ДОГВН [39].

Рак предстательной железы. В России, как и во всем мире, за исключением двух стран, Литвы и Казахстана [101, 110], популяционный скрининг рака предстательной железы отсутствует. При этом активно обсуждается наиболее приемлемая с точки зрения клинической и финансовой выгоды модель скрининга, включающая оптимальный набор методов исследования и интервалов между ними [4, 18]. Для оппортунистического скрининга в настоящее время наиболее рекомендуемым методом исследования остается определение сывороточного содержания ПСА. Кратность этого исследования, а также порядок последующих диагностических/лечебных действий также обсуждаются [18].

В рамках ДОГВН в настоящее время доступно тестирование на содержание ПСА один раз в шесть лет для мужчин в возрасте 45–63 года [39].

Рак яичников, тела матки, почки. В мире не существует национальных программ популяционного скрининга для раннего выявления рака яичников, тела матки и почек среди групп населения с умеренным риском. Тем не менее, продолжаются исследования по поиску наиболее эффективных схем [124, 148, 153].

В рамках ДОГВН в 2013–17 гг. для раннего выявления указанных опухолей предлагалось проведение УЗИ органов брюшной полости и малого таза один раз в шесть лет популяции в возрасте 39–99 лет [35, 36]. В приказе МЗ РФ «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и

диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 13 марта 2021 г. N 404н это исследование не рекомендовано [39].

1.3 Диспансеризация отдельных групп взрослого населения в роли скрининга рака

Россия имеет длительную историю развития диспансеризации населения. Еще в 80-х годах XX века, согласно приказу Министерства здравоохранения СССР от 30 мая 1981 года № 770, был осуществлён переход от диспансеризации отдельных групп населения к ежегодной всеобъемлющей диспансеризации. После распада СССР диспансеризация взрослого населения практически прекратилась, однако в 2006 году она была возобновлена в формате дополнительной диспансеризации работающих граждан (приказ Министерства здравоохранения России от 22 марта 2006 года № 188) и целевых программ обследования на уровне субъектов Российской Федерации [15], а затем – и всего взрослого населения [36].

Программа ДОГВН ориентирована на обнаружение хронических неинфекционных заболеваний, которые являются основными факторами инвалидизации и смертности среди населения. К таким заболеваниям относятся болезни сердечно-сосудистой системы, новообразования, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких.

Для раннего выявления заболеваний, не относящихся к инфекционным, на первом (скрининговом) этапе диспансеризации предлагалось проводить следующие исследования: анализ на скрытую кровь в кале, флюорографию легких, маммографию, цитологический мазок с шейки матки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, осмотр полости рта и кожных покровов, пальпацию щитовидной железы и лимфатических узлов, а также эзофагогастродуоденоскопию. Подробности применения этих диагностических методов представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 - Виды и условия скрининга ЗНО в рамках ДОГВН (1 этап), в соответствии с приказами МЗ РФ

Скрининговые тесты (выявляемые ЗНО)	Условия скрининга в рамках ДОГВН в соответствии с приказами МЗ РФ (возрастные группы, кратность)			
	№ 1006н, 2013–2014[36]	№ 36ан, 2015–2017 [37]	№ 869н, 2018 [38]	№ 124н, 404н 2019–21 [39]
Кал на скрытую кровь (рак ободочной и прямой кишки)	45–99 л., 1/3 г.	48–75 л., ФИТ 1/3 г.	49–73 г., ФИТ 1/2 г.	18–75 л., ФИТ 1/1 г.
Флюорография легких (рак легкого)	21–99 л., 1/3 г.	21–99 л., 1/3 г.	21–99 л., 1/3 г.	18–98 л., 1/2 г.
Маммография обеих молочных желез (рак молочной железы)	39–99 л., 1/3 г.	39–75 л., 1/3 г.	39–60 л., 1/3 г.	40–74 г., 1/2 г.
Мазок с шейки матки на цитологию (рак шейки матки)	21–99 л., 1/3 г.	21–69 л., 1/3 г.	30–60 л., 1/3 г.	18–63 г., 1/3 г.
ПСА в крови (рак предстательной железы)	51–99 л., 1/3 г.	не предусм.	В 45 и 51 год	45–64 г., 1/6 л.
УЗИ органов брюшной полости и малого таза (рак почки, тела матки, яичников)	39–99 лет, 1/6 л.	39–99 л., 1/6 л.	не предусм.	не предусм.
Осмотр полости рта, кожных покровов, пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов (ЗНО полости рта, кожи, щитовидной железы, лимфомы)	не предусм.	не предусм.	не предусм.	18–99 л., 1/1г.
Эзофагогастродуоденоскопия (рак пищевода, желудка)	не предусм.	не предусм.	не предусм.	в 45 лет однократно
Примечания: 1. ЗНО - злокачественные новообразования; 2. ДОГВН - диспансеризация отдельных групп взрослого населения; 3. ФИТ - фекальный иммунохимический тест.				

Первый этап диспансеризации (скрининг) «проводится с целью выявления у граждан признаков хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития, определения группы здоровья, а также определения медицинских показаний к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточнения диагноза заболевания (состояния) на втором этапе диспансеризации» [38]. На втором этапе проводятся консультации и исследования, направленные на установление окончательного диагноза ХНИЗ, и ЗНО, в частности. В результате происходит распределение обследованных граждан в группы здоровья. Отнесенные в I группу являются здоровыми и не

нуждаются в углубленном диспансерном наблюдении, II группа – лица, у которых не установлены ХНИЗ, но имеются факторы их риска. В III группе – граждане с выявленными ХНИЗ, либо подозрением на них.

Внедрение ДОГВН на национальном уровне открывает новые возможности для скрининга онкологических заболеваний и способствует увеличению доли ранних стадий [56]. Однако это также связано с рядом проблем, таких как недостаточный контроль со стороны ведомств, неполное обследование на этапе скрининга, низкий процент выполнения II этапа [1] и другие. Некоторые исследования в рамках ДОГВН не соответствуют международным стандартам скрининга ЗНО в других странах по выбору тестов и частоте их проведения [122]. Все это делает необходимой тщательную и многостороннюю оценку эффективности диспансеризации в роли скрининга ЗНО, что и послужило предметом нашего исследования.

1.4 Влияние пандемии COVID-19 на раннюю диагностику и скрининг рака

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на систему здравоохранения, включая онкологическую помощь. Снижение числа обращений за медицинской помощью, особенно среди пожилых людей, привело к тому, что многие пациенты не получили своевременную диагностику и лечение. Локдауны и страх перед заражением также способствовали тому, что люди откладывали посещение врачей. Это, в свою очередь, могло привести к недоучету новых случаев онкологических заболеваний, что затрудняет оценку реального масштаба проблемы и планирование медицинской помощи в будущем [26, 179]. Важно учитывать эти факторы при анализе статистики заболеваемости и разработке стратегий по улучшению онкологической помощи в постпандемический период.

В марте 2020 года, в связи с распространением COVID-19, действие программы ДОГВН было приостановлено [47]. Для тех, кто хотел пройти диспансеризацию в этот период, были созданы специальные условия (отдельный вход, отсутствие необходимости посещения регистратуры). Однако пациенты

старше 65 лет и те, кто страдает хроническими заболеваниями, могли быть приглашены на медосмотр и диспансеризацию только после снятия всех ограничений [11].

В 2020 году в России зарегистрировано 144691 случай смерти от коронавируса, а в 2021 году это число возросло до 465525, что сделало COVID-19 второй по значимости причиной смертности (19 %) после сердечно-сосудистых заболеваний. Заболевания, связанные с новообразованиями (ЗНО), с 283180 случаями (12 %) впервые за долгое время заняли третье место [58]. Смертность от COVID-19 была наиболее высокой среди пожилых людей. По сравнению с 2019 годом стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ЗНО в России в 2020 году снизился на 13 %, с 250 до 217 на 100000 населения, причем наибольшее снижение наблюдалось среди лиц старше 70 лет (16-15 %) [16, 17].

Во время пандемии система здравоохранения России и других стран испытывала значительное давление, что негативно сказалось на эффективности первичной диагностики ЗНО. Приостановка скрининга привела к резкому снижению числа выявленных случаев рака шейки матки, что вызвало катастрофическое сокращение доли доклинических стадий [89, 180]. Это может привести к увеличению числа запущенных случаев в будущем.

В Дании во время локдауна наблюдалось снижение заболеваемости раком легкого на 24 % [161]. Вероятной причиной этого является то, что люди с незначительными симптомами избегали посещения медицинских учреждений в периоды высокой циркуляции вируса. Рак легкого также может быть выявлен случайно при рентгенографии органов грудной клетки по другим причинам, поэтому, если пациенты реже обращались за медицинской помощью из-за страха заразиться COVID-19, это могло привести к пропуску случаев рака на ранних стадиях [125].

Анализ, включающий 25 исследований, показал, что скрининг колоректального рака снизился на 28–100 % в разных странах и в разное время после начала пандемии COVID-19. В этот период только от 2 до 2,5 % больниц и центров скрининга продолжали работать в полном объеме, в то время как более

77 % из них ограничили свою деятельность до менее чем 10 % от нормальной загрузки. Число колоноскопий для дообследования сократилось на 65,7 %, контрольных колоноскопий — на 45–79 %, а плановых колоноскопий — на 60–81 %. Тем не менее, увеличение доли поздних стадий в этот период было незначительным и статистически незначимым. Очевидно, что отсроченный эффект задержки первичной диагностики рака прямой и ободочной кишки после окончания пандемии может быть масштабным [79, 127, 192]. Необходимо продолжать мониторинг уровней заболеваемости и распределения по стадиям при колоректальном раке для полной оценки последствий пандемии COVID-19.

В странах с длительной историей популяционного скрининга наблюдалось уменьшение количества маммографических исследований от 51 % до 77 % [126]. В Нидерландах из-за приостановки программы скрининга рака молочной железы и ее последующего перезапуска с ограниченными возможностями частота выявления опухолей молочной железы снизилась на 67 % в течение 9–35 недель 2020 года [92]. Однако по данным ряда популяционных исследований, это не привело к значительному увеличению доли запущенных случаев [92, 97, 176].

Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние как на раннюю диагностику из-за снижения участия в программах скрининга, так и на время от постановки диагноза до хирургического вмешательства или лучевой терапии при раке предстательной железы [78], что может привести к повышенной смертности от этого заболевания в последующие годы [179]. Большинство исследований указывают на некоторое увеличение доли распространенных стадий. Данные по выживаемости в период пандемии пока незрелы, требуется большее время для оценки этого показателя.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования было получено одобрение этического комитета Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) под номером №04/05-16 от 24 мая 2016 года. Данное исследование проводилось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056–00121–18–00 на 2018–2020 годы. Дизайн исследования может быть представлен следующим образом (Рисунок 2.1):

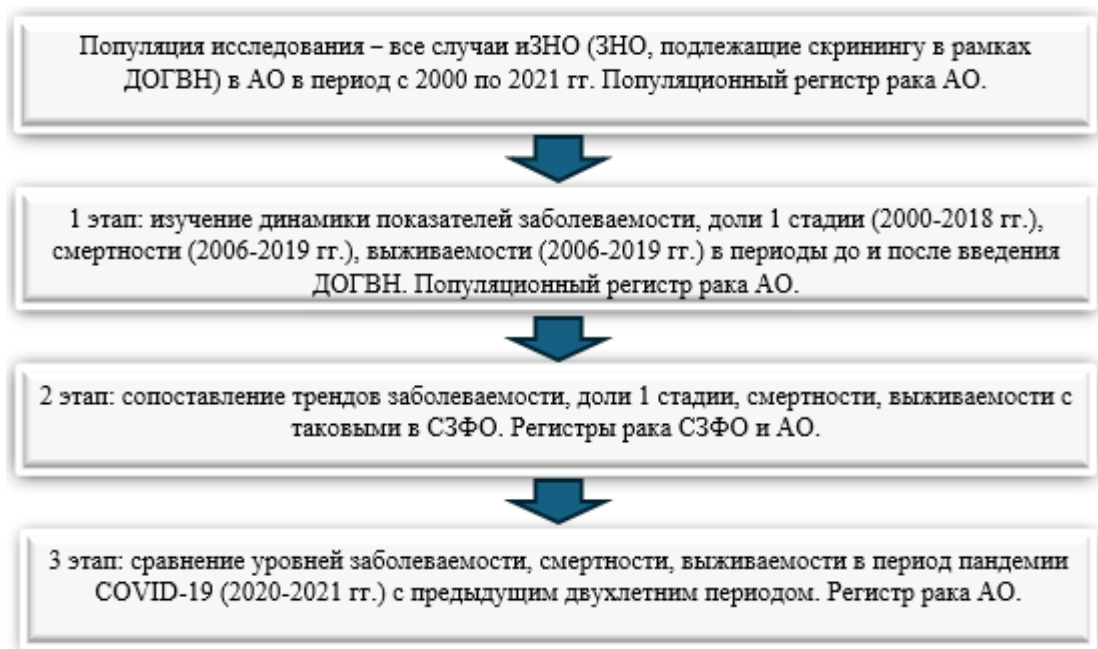


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

2.1 Характеристика популяции для анализа

Архангельская область (АО) является самым крупным субъектом Российской Федерации в европейской части страны и занимает наибольшую территорию среди областей Европы, площадью 589782 км². По данным Росстата

на 1 января 2021 года, численность населения составила 1127059 человек [2]. В 2019 году в АО было зарегистрировано 6230 случаев злокачественных новообразований (ЗНО), что привело к грубому показателю заболеваемости в 573 и 563 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно, а стандартизованный по возрасту показатель составил 377 и 285 на 100 тыс. для мужского и женского населения. В том же году было зафиксировано 2585 смертей от ЗНО, с грубыми показателями в 270 и 205 случаев на 100 тыс. мужчин и женщин, а стандартизованные по возрасту показатели составили 177 и 88 на 100 тыс. для мужского и женского населения [42].

Архангельская область входит в состав Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО) (Рисунок 2.2). Этот округ включает 11 субъектов РФ, общая численность населения которых составляет 13 941 959 человек, что составляет 10 % от населения страны по состоянию на 1 января 2021 года. Площадь округа составляет 1 686 972 км², что также составляет 10 % от территории России. Большая часть Северо-Западного федерального округа расположена на европейском севере, 83 % населения представлена русскими.

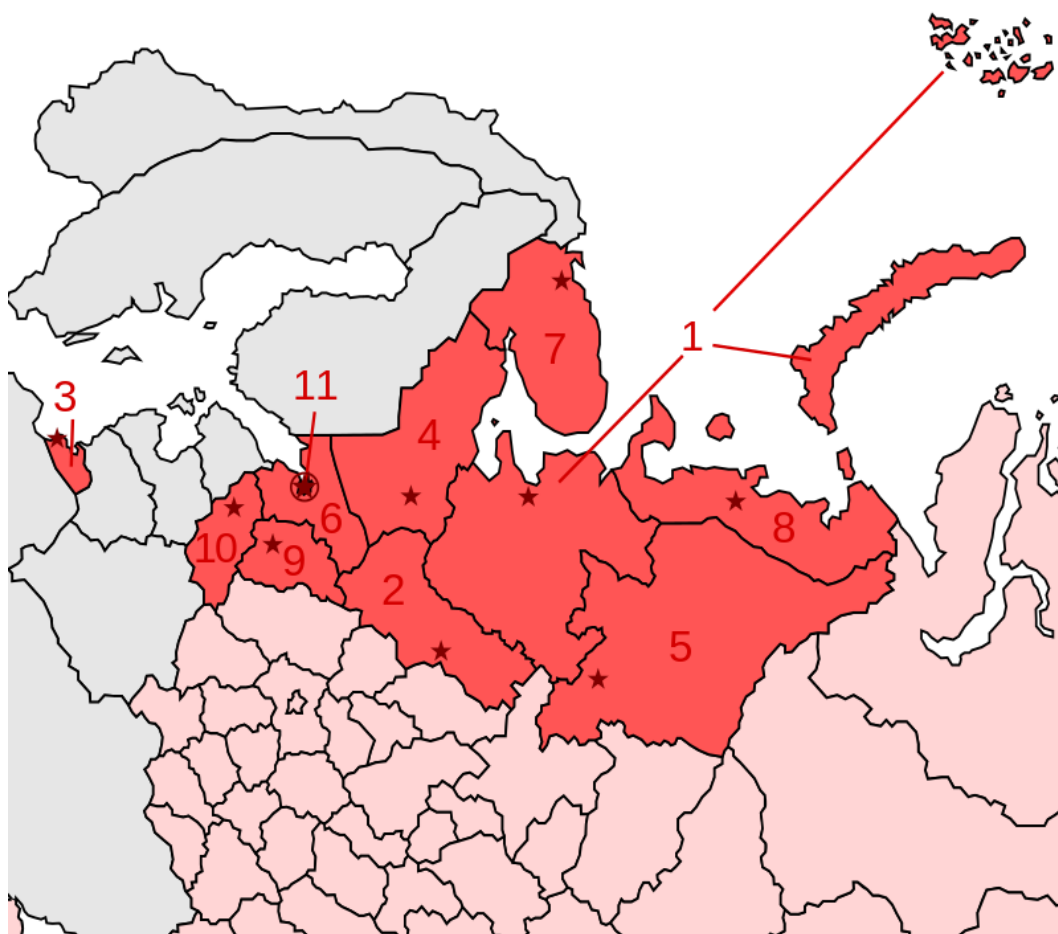


Рисунок 2.2 - Северо-Западный федеральный округ РФ. 1 – АО, 2 – Вологодская область, 3 – Калининградская область, 4 – Республика Карелия, 5 – Республика Коми, 6 – Ленинградская область, 7 – Мурманская область, 8 – Ненецкий автономный округ, 9 – Новгородская область, 10 – Псковская область, 11 – г. Санкт-Петербург

В 2019 году в Северо-Западном федеральном округе грубые показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) составили 425 и 506 случаев на 100000 мужчин и женщин соответственно, в то время как стандартизованные показатели составили 293 и 253 случая на 100000 населения обоих полов. Грубые показатели смертности от ЗНО в этом же регионе в 2019 году составили 235 и 218 на 100000 мужчин и женщин соответственно, а стандартизованные показатели – 165 и 91 на 100000 населения обоих полов [16].

В целом популяционные характеристики АО и СЗФО схожи, что позволяет экстраполировать полученные при углубленном анализе на данных АОКР результаты на всю популяцию СЗФО.

2.2 Гипотеза исследования. Индексные злокачественные новообразования

Гипотеза исследования. Мы выдвинули предположение, что внедрение программы ДОГВН, если она функционирует как скрининг, приведет к увеличению заболеваемости, доли ранних стадий и выживаемости при заболеваниях, подлежащих первичному скринингу, а также к снижению смертности благодаря дополнительному выявлению клинически не проявляющихся и потенциально излечимых опухолей.

Индексные злокачественные новообразования. С учетом условий скрининга в рамках программы ДОГВН (Таблица 1.3), в качестве индексных опухолей были выбраны рак ободочной кишки (код МКБ-10: C18), рак ректосигмоидного соединения и прямой кишки (C19, C20), рак трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), рак молочной железы (C50), рак шейки матки (C53), рак тела матки (C54), рак яичников (C56, C57), рак предстательной железы (C61) и рак почки (C64).

Новообразования полости рта, кожи, щитовидной железы, пищевода и желудка, для ранней диагностики которых согласно приказу Министерства здравоохранения РФ №124н от 13.03.2019 года были дополнительно включены осмотр полости рта, кожных покровов, пальпация щитовидной железы и лимфатических узлов, а также эзофагогастродуоденоскопия, не были учтены в анализе из-за недостаточной продолжительности наблюдения для оценки трендов.

Углубленному анализу выбранных эпидемиологических индикаторов по данным АОКР доступен период с период 2000-2019 гг., качество его данных для этого периода было подтверждено четырьмя международными аудитами [64, 65, 70, 174]. Для оценки интервенционного влияния ДОГВН на эпидемиологические показатели заболеваемости, доли I стадии, смертности, выживаемости период после ее введения (2013–2018 для оценки заболеваемости и доли I стадии и 2013-

2019 для оценки смертности и выживаемости) сравнивали с предыдущими. Полученные на основании анализа данных АОКР результаты сравнивали с аналогичными показателями по данным популяционных регистров СЗФО, доступных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург.

2.3 Формирование баз данных для анализа

2.3.1 Базы данных для анализа динамики заболеваемости и доли I стадии

Из базы данных АОКР были получены анонимизированные данные по всем случаям каждого из ИЗНО за период с 2000 по 2018 годы. Качество регистрационных записей было оценено с использованием программы IACRcrgTools V. 2.13 МАИР [81]. Каждый из созданных файлов для отдельных ИЗНО содержал переменные, включающие информацию о поле, дате рождения, дате постановки диагноза, топографии и гистологическом типе опухоли, а также стадии согласно классификации TNM. (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Кодировка переменных в базе данных для анализа динамики заболеваемости и доли I стадии

Переменная	Формат данных	Код
идентификатор	числовой	номер больного в базе данных АОКР
пол	числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
район проживания	числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
топография	текст	код МКБО-3.1 C18.0-9 (ободочная кишка); C19.9, C20.9 (ректосигмоидное соединение и прямая кишка); C33.9, C34.0-3, C34.8-9 (трахея, бронхи, легкое); C50.0-9 (молочная железа); C53.0-1, C53.8-9 (шейка матки); C54.0-3, C54.8-9 (тело матки); C56.9, C57.0-9 (яичники и другие отделы женских внутренних органов);

Переменная	Формат данных	Код
		C61.9 (предстательная железа); C64.9 (почка)
гистологический вариант	числовой	код МКБО-3, специфичный для локализации ЗНО
клиническая стадия по TNM	числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия, 9= неизвестна
период	числовой	1=2000–2005 гг., 2=2006–2012 гг., 3=2013–2019 гг.
Примечания: 1 Здесь и далее в главе 2 TNM –классификация TNM 8 версии; 2 МКБО-3.1 - топографический и морфологический код злокачественной опухоли ВОЗ; 3 классификация 3 пересмотра, версии 1.		

Для дальнейшего анализа заболеваемости на основании данных о дате рождения больных были дополнительно сформированы переменные «Возраст» (в годах), «Возрастная группа» (обозначена кодами 1–15 для возрастов 0–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84 и 85 лет и старше, соответственно).

В анализ, согласно требованиям МАИР [108], были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований определенной локализации, за исключением случаев с различной гистологией. Повторные записи о пациентах, касающиеся лечения рецидивов и прогрессирования, а также случаи злокачественных новообразований, выявленные вне рассматриваемого временного интервала (2000–2018 гг.), были исключены. В анализ были включены все случаи инвазивного рака (код поведения XXX/3), при этом, учитывая то, что показателем эффективности скрининга рака шейки матки является частота обнаружения преинвазивного поражения, в настоящий анализ также были включены 989 случаев *in situ*, динамика их выявления была проанализирована отдельно. В результате итоговая выборка составила 47135 случай (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Количество записей об иЗНО, включенных в анализ динамики заболеваемости и доли I стадии

Вид ЗНО (код МКБО-3)	N
ободочной кишки (C18)	6670
прямой кишки (C19-20)	4570
трахеи, бронхов и легкого (C33-34)	10926
молочной железы (C50)	8074
шейки матки (C53)*	3430
тела матки (C54)	2772
яичников (C56-57)	2585
предстательной железы (C61)	4330
почки (C64)	3778
всего	47135
Примечание - *Включая 989 случаев in situ	

Для анализа эффекта ограничений либо отмены ДОГВН в период пандемии COVID-19 сравнивались периоды 2018–2019 и 2020–2021 годов по следующим критериям: общий и стандартизованный по возрасту показатели заболеваемости, а также распределение по стадиям при первичной диагностике.

В качестве референтной использовалась объединенная база данных раковых регистров Северо-Западного федерального округа России, собираемая Советом по развитию информационных систем (председатель – проф. В.М. Мерабишвили) на базе НМИЦ им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург в 2010 и с 2014 по 2019 гг. К моменту анализа в базе данных насчитывалось 424085 инцидентных случаев ЗНО из 11 регионов.

2.3.2 Базы данных для анализа динамики смертности

Для расчета смертности из базы данных АОКР были в полном объеме извлечены анонимизированные записи обо всех больных иЗНО, умерших в период с 2006 по 2019 годы. По отдельным иЗНО сформированы файлы, каждый из которых содержал переменные со сведениями о поле, дате рождения, дате и причине смерти, топографии и гистологическом типе опухоли (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Кодировка переменных в базе данных для анализа динамики смертности

Переменная	Формат данных	Код
идентификатор	числовой	номер больного в базе данных АОКР
пол	числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
район проживания	числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
дата смерти	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
причина смерти	числовой	коды причины смерти Росстат
топография	текст	код МКБО-3 C18.0-9 (ободочная кишка); C19.9, C20.9 (ректосигмоидное соединение и прямая кишка); C33.9, C34.0-3, C34.8-9 (трахея, бронхи, легкое); C50.0-9 (молочная железа); C53.0-1, C53.8-9 (шейка матки); C54.0-3, C54.8-9 (тело матки); C56.9, C57.0-9 (яичники и другие отделы женских внутренних органов); C61.9 (предстательная железа); C64.9 (почка)
гистологический вариант	числовой	код МКБО-3.1, специфичный для локализации ЗНО
клиническая стадия по TNM	числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия, 9= неизвестна
период	числовой	1=2006–2012 гг., 2=2013–2019 гг.

Для дальнейшего анализа смертности на основании данных о дате рождения, дате смерти и причине смерти больных были дополнительно сформированы переменные «Возраст» (в годах), «Возрастная группа» (обозначена кодами 1-15 для возрастов 0-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 и 85 лет и старше, соответственно), «смерть от ЗНО» (дихотомическая), «смерть от любой причины» (дихотомическая).

Для исключения эффекта когорты (недостаточной регистрации случаев смерти в первые годы анализа за счет недоучета смертей больных, зарегистрированных до времени начала исследования) в анализ включали случаи смерти от иЗНО период с 2006 по 2019 гг., в том числе, у больных с первично установленным иЗНО до 2000 г. Данные об иЗНО, диагностированных до 2000 г.

ранее, также ретроспективно вносились в базу данных АОКР. В анализ было включено 33824 случая смерти, зарегистрированных в базе данных АКОД, связанных с девятью иЗНО, произошедшими в период с 2006 по 2019 годы.

Тренды смертности от иЗНО в АО сопоставляли с таковыми из объединенной базы данных раковых регистров Северо-западного федерального округа России на базе НМИЦ им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург в 2010 и с 2014 по 2019 гг. К моменту анализа в базе данных было учтено 224497 случаев смерти от ЗНО из 11 регионов.

2.3.3 Базы данных для анализа динамики выживаемости и факторов прогноза

Деперсонализированные данные для анализа выживаемости по каждому из девяти злокачественных новообразований были получены из базы данных АКОД в августе 2020 года. В базе данных для анализа содержались такие переменные, как идентификационный номер, полная дата рождения, пол, место проживания (город или село) пациента, дата постановки диагноза, морфологический код и топография опухоли по МКБ-3.1 (переформатирование из МКБ-10), стадия заболевания согласно классификации TNM UICC 8-го издания 2017 года, а также информация о лечении (радикальное хирургическое лечение для всех злокачественных новообразований, хирургическое и лучевое лечение при раке предстательной железы, другое специальное лечение — лучевое или лекарственное, паллиативное лечение и отсутствие данных о лечении) с указанием дат его проведения. Данные о топографии, гистологии и стадировании, зафиксированные в базе данных регистра согласно более ранним версиям классификаций МКБ-3 и TNM, были перекодированы. Для расчета выживаемости также были извлечены сведения о жизненном статусе пациента (жив, умер, выбыл из-под наблюдения), код причины смерти и дата смерти или последнего визита.

Для расчета выживаемости также извлекали данные о состоянии больного (жив, умер, выбыл из-под наблюдения), коде причины смерти, дате смерти/последней явки (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Кодировка переменных в базе данных для анализа динамики выживаемости и факторов прогноза

Переменная	Формат данных	Код
идентификатор	числовой	номер больного в базе данных АОКР
пол	числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
район проживания	числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
дата смерти	дата, ДД.ММ.ГГГГ	ДД.ММ.ГГГГ
гистологический вариант	числовой	код МКБО-3, специфичный для локализации ЗНО
топография	текст	код МКБО-3.1 C18.0-9 (ободочная кишка); C19.9, C20.9 (ректосигмоидное соединение и прямая кишка); C33.9, C34.0-3, C34.8-9 (трахея, бронхи, легкое); C50.0-9 (молочная железа); C53.0-1, C53.8-9 (шейка матки); C54.0-3, C54.8-9 (тело матки); C56.9, C57.0-9 (яичники и другие отделы женских внутренних органов); C61.9 (предстательная железа); C64.9 (почка)
клиническая стадия по TNM7	числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия, 9= неизвестна
вид лечения	числовой	1=радикальное, 2=другое специальное, 3=паллиативное лечение, 4=нет данных о лечении
статус	числовой	0=жив, выбыл из-под наблюдения, 1=умер от ЗНО, 2=умер от другой причины
период	числовой	1=2006–2012 гг., 2=2013–2019 гг.

Для анализа было отобрано 37197 случаев иЗНО, зарегистрированных в 2006-2019 гг. Выживаемость была проанализирована на основе 34,879 случаев, при этом 2,318 случаев, установленных посмертно, были исключены согласно

правилам МАИР. Подробная информация о процессе отбора для анализа представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5- 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	37197	2318 (6,2)	34879	15711 (45,0)
Примечания: Здесь и далее топографические коды МКБО-3.1: 1 C18 - ободочная кишка; 2 C19-20 - ректосигмоидное соединение, прямая кишка; 3 C33-34 – трахея, бронхи, легкое; 4 C50 – молочная железа (женщины); 5 C53 – шейка матки; C54 – тело матки; 6 C56-57 – яичник, другие и неуточненные женские половые органы; 7 C61 – предстательная железа; C64 – почка.				

Оценивали 1-летнюю опухолеспецифическую выживаемость в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. Этот период сравнивали с периодом 2013–2019 гг.

Сведения о наблюдаемой и относительной выживаемости, рассчитанные из объединенной базы данных раковых регистров Северо-западного федерального округа России на базе НМИЦ им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург в период с 2000 по 2018 гг., использовали в качестве референтных.

2.4 Анализируемые показатели и статистические методы

2.4.1 Методы оценки динамики заболеваемости и доли I стадии

В качестве меры непосредственной эффективности скрининговых мероприятий в рамках ДОГВН, то есть способности диагностического теста выявлять дополнительные случаи злокачественных новообразований (ЗНО), были выбраны следующие индикаторы [27, 102]: 1) ежегодное количество новых случаев опухолей, 2) заболеваемость («грубые» и стандартизованные по возрасту показатели) и 3) доля ЗНО, выявленных на I стадии. При раке шейки матки, учитывая многочисленные свидетельства из исследований по скринингу этого заболевания [76, 143, 172], дополнительно проведен анализ динамики выявления рака *in situ*.

Для расчета заболеваемости данные о численности населения и его половозрастном составе были получены из регионального статистического бюро Архангельскстат [3]. Стандартизация по возрасту проводилась с использованием прямого метода на основе Мирового стандарта ВОЗ 2001 года [63].

Сравнивались значения выбранных показателей за два периода: 2000–2012 и 2013–2018 годы. Период до введения ДОГВН был разделен на два подпериода для того, чтобы временные интервалы были примерно равны по продолжительности. Дополнительным основанием для такого разделения было то, что с 2006 года начал действовать Национальный проект «Здоровье», в рамках которого в России увеличивалось финансирование первичного звена здравоохранения. Это могло способствовать улучшению активного выявления злокачественных новообразований и повышению доли ранних стадий. Кроме того, был выбран дополнительный период 2020–2021 гг. для оценки изменений в динамике числа случаев, заболеваемости и стадийной структуры злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19. Этот период сравнивался с двумя предпандемическими годами — 2018 и 2019.

Влияние таких факторов, как рост действия факторов риска ЗНО, общее улучшение диагностики в онкологии, повышение осведомленности населения о профилактике ЗНО и увеличение числа случаев альтернативного или оппортунистического скрининга, рассматривалось как постоянное и непрерывное. Для оценки изолированного эффекта ДОГВН на выбранные показатели применяли сегментированный анализ с использованием программы Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA [115]. Этот метод позволяет выявлять линейные тренды, оценивать их статистическую значимость и определять временные точки их изменения (joinpoints), что позволяет связать такие изменения с изменениями в практике регистрации и диагностики заболеваний.

Программа Joinpoint Regression, используя метод пермутаций Монте-Карло, определяет минимальное количество точек излома трендов для создания наиболее стабильной модели. В итоговой модели каждая точка излома и соответствующие изменения трендов интерпретируются как значимые. Для сегментированного анализа было установлено предельное количество точек изменения трендов — три. Влияние ДОГВН считалось положительным при обнаружении изменения линейного тренда в период ее внедрения, с 2012 по 2014 годы. Уровень статистической значимости различий принимался как $p < 0.05$.

2.4.2 Методы оценки динамики смертности

На основе индивидуальных записей случаев иЗНО из АОКР рассчитывались точечные значения грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности, с разделением по полу, для следующих категорий:

1. всех пациентов с диагнозом индексного ЗНО, независимо от причины смерти;
2. пациентов, у которых индексное ЗНО было указано в качестве причины смерти (по методике, которая используется Росстатом для оценки смертности) [24, 27];

3. преждевременной смертности (в возрастной группе 30–69 лет) и смертности в трудоспособном возрасте (в группах 15–59 лет для мужчин и 15–55 лет для женщин).

Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ 2001 года [63]. Показатели и их динамика сравнивались в двух временных периодах: 2006–2012 годы (до введения ДОГВН) и 2013–2019 годы (после его внедрения).

Для оценки влияния ДОГВН на показатели смертности, аналогично анализу заболеваемости, использовался сегментированный анализ с применением программы Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA [115]. Влияние ДОГВН считалось положительным при выявлении изменения линейного тренда смертности в период с 2014 по 2017 годы. Различия между временными интервалами с различными линейными трендами признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценивали также соотношение смертности к заболеваемости. Соотношение смертности к заболеваемости (М:I) является важным показателем, который широко используется – например, в CI5 – для выявления возможной неполноты [85]. В России, по предложению профессора Мерабишвили В.М., это соотношение часто называют индексом достоверности учета (ИДУ) [24]. Соотношение смертности и заболеваемости (ИДУ) рассчитывается путем деления числа смертей от выбранного типа рака в данном году на число впервые диагностированных случаев этого рака в том же году [71].

Индекс достоверности учета – это индикатор фатальности того или иного вида ЗНО. Его можно использовать также для сравнения тяжести различных видов рака (более высокие значения ИДУ обычно указывают на худшую выживаемость). В нашем исследовании мы оценивали динамику ИДУ для оценки изменений в степени летальности иЗНО после введения ДОГВН.

2.4.3 Методы оценки выживаемости

Для сравнительного анализа возможного влияния ДОГВН на выживаемость сравнивали два семилетних периода: 2006–2012 годы (до внедрения ДОГВН) и 2013–2019 годы (после ее внедрения). Дополнительно, для оценки изменений выживаемости в период пандемии COVID-19, был выделен период 2020–2021 годов. Анализировали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), определяемую как интервал между датой постановки диагноза и смертью от иЗНО или осложнений лечения. Случаи смерти от других причин, включая неиндексные ЗНО, цензурировались по дате смерти, а живых пациентов или выбывших из-под наблюдения – по дате последней проверки (15.08.2020) или последнего визита, соответственно. Учитывая предполагаемый значительный рост смертности больных иЗНО от COVID-19 в период пандемии, дополнительно оценивалась общая выживаемость (ОВ), которая определялась как интервал между датой постановки диагноза и смертью от любой причины.

Для оценки 1- и 5-летней ОСВ и ОВ использовались методы lifetable и Kaplan-Meier [88, 116]. Различия между периодами анализировались с использованием лог-рангового теста. Все показатели выживаемости представляли с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ). Для выявления причин различий в выживаемости между периодами применялся регрессионный анализ Сох. В модели пятилетней ОСВ для каждого из девяти наборов данных последовательно вводились переменные «стадия» и «вид лечения», позволяющие учесть влияние этих факторов на выживаемость. Изменение регрессионного коэффициента после введения указанных переменных интерпретировалось как влияние улучшения ранней диагностики (связанного с внедрением ДОГВН) и лечения (возможно, не напрямую связанного с ДОГВН), соответственно. Независимые факторы прогноза выживаемости для каждого индексного ЗНО определялись с использованием множественной регрессионной модели Сох. В модель дополнительно включались ранговые или бинарные переменные, такие как «пол», «возраст», «место жительства», «топография» (если возможно) и «морфология».

На модели рака ободочной кишки рассчитывали также нетто-выживаемость по методу Pohar-Perme [64], показатель, получающийся в результате вычитания из наблюдаемой выживаемости фоновой смертности, и позволяющий не учитывать отличающуюся субъективностью причину смерти онкологических больных.

Статистическая значимость различий была принята на уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ДОЛИ I СТАДИИ ПРИ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММУ I ЭТАПА
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ
АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Итоговая выборка включала 46146 случаев ЗНО, диагностированных в период с 2000 по 2018 годы. Основные результаты расчетов грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости, а также доли случаев, выявленных на I стадии, с указанием точечных значений и мер их рассеяния, представлены в таблицах 3.1, 3.2 и 3.3.

Таблица 3.1 -Динамика грубых показателей заболеваемости иЗНО в 2000–2018 гг.

		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
2000	п	263	190	625	358	108	85	120	88	138
	показатель	18.9	13.7	45.0	49.1	14.8	11.7	16.5	13.3	9.9
	ДИ+	21.2	15.6	48.5	54.2	17.6	14.1	19.4	16.1	11.6
	ДИ-	16.6	11.7	41.4	44.0	12.0	9.2	13.5	10.5	8.3
2001	п	275	194	611	338	88	100	141	96	155
	показатель	20.1	14.2	44.6	46.8	12.2	13.8	19.5	14.8	11.3
	ДИ+	22.5	16.2	48.2	51.8	14.7	16.6	22.7	17.7	13.1
	ДИ-	17.7	12.2	41.1	41.8	9.6	11.1	16.3	11.8	9.5
2002	п	284	191	556	369	103	130	122	95	187
	показатель	21.0	14.1	41.2	51.7	14.4	18.2	17.1	14.9	13.8
	ДИ+	23.5	16.1	44.6	56.9	17.2	21.3	20.1	17.9	15.8
	ДИ-	18.6	12.1	37.7	46.4	11.6	15.1	14.1	11.9	11.9
2003	п	271	203	536	370	94	95	121	104	182
	показатель	20.3	15.2	40.2	52.3	13.3	13.4	17.1	16.6	13.7
	ДИ+	22.8	17.3	43.6	57.6	16.0	16.1	20.2	19.8	15.6
	ДИ-	17.9	13.1	36.8	47.0	10.6	10.7	14.1	13.4	11.7
2004	п	305	213	565	368	106	121	142	114	173
	показатель	23.1	16.2	42.9	52.5	15.1	17.3	20.3	18.4	13.1
	ДИ+	25.7	18.3	46.4	57.9	18.0	20.3	23.6	21.8	15.1
	ДИ-	20.5	14.0	39.3	47.2	12.2	14.2	16.9	15.0	11.2
2005	п	280	214	560	361	106	120	134	122	163
	показатель	21.5	16.4	42.9	52.1	15.3	17.3	19.3	20.0	12.5
	ДИ+	24.0	18.6	46.5	57.5	18.2	20.4	22.6	23.5	14.4
	ДИ-	18.9	14.2	39.4	46.7	12.4	14.2	16.1	16.4	10.6
2006	п	337	193	511	367	90	129	129	140	152
	показатель	26.1	14.9	39.6	53.6	13.1	18.8	18.8	23.2	11.8

		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
2007	ДИ+	28.9	17.1	43.0	59.0	15.8	22.1	22.1	27.0	13.6
	ДИ-	23.3	12.8	36.1	48.1	10.4	15.6	15.6	19.3	9.9
	n	334	203	507	381	102	110	101	188	172
	показатель	26.1	15.9	39.6	56.3	15.1	16.3	14.9	31.5	13.4
	ДИ+	28.9	18.0	43.1	62.0	18.0	19.3	17.9	36.0	15.4
	ДИ-	23.3	13.7	36.2	50.7	12.2	13.2	12.0	27.0	11.4
2008	n	329	246	525	393	102	117	114	214	179
	показатель	25.9	19.3	41.3	58.6	15.2	17.4	17.0	36.1	14.1
	ДИ+	28.7	21.8	44.8	64.4	18.2	20.6	20.1	40.9	16.1
	ДИ-	23.1	16.9	37.7	52.8	12.3	14.3	13.9	31.2	12.0
2009	n	361	229	554	429	128	144	130	219	212
	показатель	28.6	18.1	43.9	64.5	19.3	21.7	19.6	37.2	16.8
	ДИ+	31.6	20.5	47.6	70.6	22.6	25.2	22.9	42.2	19.1
	ДИ-	25.7	15.8	40.2	58.4	15.9	18.1	16.2	32.3	14.5
2010	n	332	254	592	408	172	152	128	238	190
	показатель	26.5	20.2	47.2	61.8	26.1	23.0	19.4	40.7	15.1
	ДИ+	29.3	22.7	51.0	67.8	29.9	26.7	22.7	45.9	17.3
	ДИ-	23.6	17.8	43.4	55.8	22.2	19.4	16.0	35.6	13.0
2011	n	362	234	560	474	135	155	131	252	192
	показатель	29.6	19.1	45.7	72.6	20.7	23.7	20.1	44.1	15.7
	ДИ+	32.6	21.6	49.5	79.1	24.2	27.5	23.5	49.5	17.9
	ДИ-	26.5	16.7	41.9	66.0	17.2	20.0	16.6	38.6	13.5
2012	n	402	249	576	455	147	166	151	243	185
	показатель	33.1	20.5	47.5	70.4	22.7	25.7	23.4	42.9	15.2
	ДИ+	36.4	23.1	51.3	76.8	26.4	29.6	27.1	48.2	17.4
	ДИ-	29.9	18.0	43.6	63.9	19.1	21.8	19.6	37.5	13.0
2013	n	391	266	608	480	144	187	115	266	191
	показатель	32.5	22.1	50.6	75.0	22.5	29.2	18.0	47.3	15.9
	ДИ+	35.7	24.8	54.6	81.7	26.2	33.4	21.3	53.0	18.1
	ДИ-	29.3	19.5	46.6	68.3	18.8	25.0	14.7	41.6	13.6
2014	n	418	303	584	510	162	203	152	317	245
	показатель	35.1	25.4	49.0	80.4	25.5	32.0	24.0	56.9	20.6
	ДИ+	38.4	28.3	53.0	87.4	29.5	36.4	27.8	63.1	23.1
	ДИ-	31.7	22.6	45.0	73.4	21.6	27.6	20.2	50.6	18.0
2015	n	412	266	593	536	157	180	157	373	212
	показатель	34.8	22.5	50.1	85.2	24.9	28.6	24.9	67.3	17.9
	ДИ+	38.2	25.2	54.1	92.4	28.8	32.8	28.8	74.2	20.3
	ДИ-	31.5	19.8	46.1	77.9	21.0	24.4	21.0	60.5	15.5
2016	n	414	286	593	484	142	210	131	386	310
	показатель	35.3	24.4	50.5	77.5	22.8	33.6	21.0	70.2	26.4
	ДИ+	38.7	27.2	54.6	84.5	26.5	38.2	24.6	77.2	29.3
	ДИ-	31.9	21.5	46.4	70.6	19.0	29.1	17.4	63.2	23.5
2017	n	423	310	619	486	154	173	186	414	283
	показатель	36.3	26.6	53.1	78.4	24.9	27.9	30.0	75.8	24.3
	ДИ+	39.7	29.6	57.3	85.4	28.8	32.1	34.3	83.1	27.1
	ДИ-	32.8	23.6	48.9	71.5	20.9	23.8	25.7	68.5	21.4
2018	n	477	326	651	507	201	195	180	461	257
	показатель	41.3	28.2	56.4	82.6	32.7	31.8	29.3	85.2	22.3
	ДИ+	45.0	31.3	60.7	89.8	37.3	36.2	33.6	93.0	25.0

	C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
ДИ-	37.6	25.2	52.0	75.4	28.2	27.3	25.0	77.4	19.5
Примечание - Здесь и в таблицах 3.2 и 3.3 ДИ = 95 % доверительный интервал									

Таблица 3.2 - Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) показателей заболеваемости иЗНО в 2000–2018 гг.

код МКБО-3.1		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
2000	п	263	190	625	358	108	85	120	88	138
	показатель	15.1	11.1	35.6	37.5	11.3	8.8	12.5	16.1	8.0
	ДИ+	17.0	12.7	38.5	41.5	13.5	10.7	14.9	20.0	9.3
	ДИ-	13.3	9.4	32.8	33.4	9.1	6.8	10.2	12.3	6.6
2001	п	275	194	611	338	88	100	141	96	155
	показатель	15.9	11.1	35.4	34.5	9.6	10.1	15.5	17.6	8.7
	ДИ+	17.8	12.7	38.3	38.4	11.7	12.1	18.2	21.7	10.1
	ДИ-	13.9	9.5	32.5	30.7	7.5	8.0	12.8	13.5	7.3
2002	п	284	191	556	369	103	130	122	95	187
	показатель	16.1	10.7	32.4	38.9	11.8	13.2	12.7	17.9	11.1
	ДИ+	18.1	12.3	35.2	43.1	14.1	15.6	15.1	22.0	12.8
	ДИ-	14.2	9.1	29.6	34.7	9.4	10.8	10.3	13.9	9.4
2003	п	271	203	536	370	94	95	121	104	182
	показатель	15.8	11.6	31.2	39.1	10.7	10.3	13.1	18.3	10.5
	ДИ+	17.7	13.3	33.9	43.2	13.0	12.4	15.5	22.3	12.1
	ДИ-	13.9	10.0	28.5	34.9	8.4	8.1	10.6	14.4	9.0
2004	п	305	213	565	368	106	121	142	114	173
	показатель	17.5	12.2	32.4	38.0	12.0	11.6	15.4	20.0	10.1
	ДИ+	19.5	13.9	35.1	42.1	14.5	13.8	18.0	24.1	11.7
	ДИ-	15.5	10.6	29.6	34.0	9.6	9.5	12.7	16.0	8.6
2005	п	280	214	560	361	106	120	134	122	163
	показатель	16.1	12.1	32.6	36.6	12.5	12.0	14.0	21.6	9.6
	ДИ+	18.0	13.8	35.4	40.5	15.0	14.3	16.4	25.9	11.1
	ДИ-	14.1	10.5	29.8	32.6	10.0	9.8	11.5	17.3	8.1
2006	п	337	193	511	367	90	129	129	140	152
	показатель	19.7	11.3	29.9	37.3	10.7	11.9	13.6	25.4	8.9
	ДИ+	21.9	12.9	32.6	41.3	13.1	14.1	16.0	29.9	10.4
	ДИ-	17.5	9.6	27.2	33.3	8.4	9.8	11.1	20.8	7.4
2007	п	334	203	507	381	102	110	101	188	172
	показатель	18.7	11.6	29.2	39.3	13.2	10.8	11.3	35.4	10.1
	ДИ+	20.8	13.3	31.8	43.5	15.9	12.9	13.6	41.1	11.7
	ДИ-	16.6	10.0	26.5	35.2	10.5	8.6	8.9	29.7	8.5
2008	п	329	246	525	393	102	117	114	214	179
	показатель	18.6	14.0	30.2	40.2	13.1	11.7	12.7	38.0	10.7
	ДИ+	20.6	15.8	32.9	44.4	15.7	13.9	15.1	43.6	12.3
	ДИ-	16.5	12.2	27.6	36.0	10.4	9.5	10.2	32.5	9.1
2009	п	361	229	554	429	128	144	130	219	212
	показатель	19.9	13.1	31.8	43.5	15.5	14.1	13.9	38.6	12.5
	ДИ+	22.0	14.8	34.5	47.7	18.3	16.5	16.4	44.0	14.2
	ДИ-	17.8	11.3	29.1	39.2	12.7	11.7	11.3	33.1	10.8
2010	п	332	254	592	408	172	152	128	238	190

код МКБО-3.1		С18	С19-21	С33-34	С50	С53	С54	С56-57	С61	С64
	показатель	18.7	14.1	33.7	40.3	22.5	15.1	13.8	42.0	11.1
	ДИ+	20.8	15.9	36.5	44.3	26.0	17.6	16.3	47.7	12.7
	ДИ-	16.7	12.3	30.9	36.2	19.0	12.6	11.3	36.2	9.5
2011	п	362	234	560	474	135	155	131	252	192
	показатель	19.9	12.4	31.0	45.8	17.4	14.2	14.2	42.2	11.1
	ДИ+	22.0	14.0	33.7	50.1	20.5	16.5	16.7	47.7	12.7
	ДИ-	17.8	10.7	28.4	41.5	14.3	11.9	11.6	36.6	9.4
2012	п	402	249	576	455	147	166	151	243	185
	показатель	21.1	13.7	32.0	45.1	18.7	15.2	14.9	40.0	11.0
	ДИ+	23.2	15.4	34.7	49.5	21.8	17.6	17.5	45.3	12.7
	ДИ-	19.0	11.9	29.3	40.7	15.5	12.8	12.4	34.7	9.3
2013	п	391	266	608	480	144	187	115	266	191
	показатель	20.9	14.2	32.8	48.7	18.0	17.2	12.7	44.8	11.1
	ДИ+	23.0	16.0	35.5	53.3	21.1	19.8	15.1	50.4	12.8
	ДИ-	18.8	12.5	30.1	44.1	15.0	14.6	10.2	39.2	9.5
2014	п	418	303	584	510	162	203	152	317	245
	показатель	22.2	16.6	31.6	49.9	21.1	18.5	16.5	50.7	13.6
	ДИ+	24.3	18.5	34.2	54.5	24.5	21.1	19.4	56.4	15.3
	ДИ-	20.0	14.7	29.0	45.4	17.7	15.8	13.7	44.9	11.8
2015	п	412	266	593	536	157	180	157	373	212
	показатель	21.3	14.3	31.3	52.1	20.3	16.2	16.4	57.7	11.7
	ДИ+	23.4	16.1	33.9	56.8	23.6	18.7	19.2	63.7	13.3
	ДИ-	19.2	12.6	28.7	47.5	16.9	13.7	13.5	51.6	10.1
2016	п	414	286	593	484	142	210	131	386	310
	показатель	21.3	15.2	31.0	47.3	19.8	20.3	13.5	58.9	17.0
	ДИ+	23.4	17.1	33.6	51.8	23.2	23.1	16.1	65.0	18.9
	ДИ-	19.1	13.4	28.5	42.8	16.5	17.4	11.0	52.7	15.0
2017	п	423	310	619	486	154	173	186	414	283
	показатель	22.0	16.0	32.0	48.3	19.8	16.2	19.3	62.9	15.5
	ДИ+	24.2	17.9	34.6	52.9	23.1	18.8	22.3	69.3	17.4
	ДИ-	19.8	14.2	29.4	43.7	16.5	13.6	16.3	56.5	13.6
2018	п	477	326	651	507	201	195	180	461	257
	показатель	24.8	16.6	33.5	49.9	26.4	18.0	19.0	67.5	14.1
	ДИ+	27.1	18.4	36.2	54.5	30.3	20.7	22.0	73.9	15.9
	ДИ-	22.5	14.7	30.9	45.2	22.6	15.3	16.0	61.1	12.3

Таблица 3.3 - Динамика доли I стадии иЗНО в 2000–2018 гг.

код МКБО-3.1		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
2000	п	263	190	625	358	108	85	120	88	138
	I стадия, %	15.1	11.1	35.6	37.5	11.3	8.8	12.5	16.1	8.0
	ДИ+	17.0	12.7	38.5	41.5	13.5	10.7	14.9	20.0	9.3
	ДИ-	13.3	9.4	32.8	33.4	9.1	6.8	10.2	12.3	6.6
2001	п	275	194	611	338	88	100	141	96	155
	I стадия, %	15.9	11.1	35.4	34.5	9.6	10.1	15.5	17.6	8.7
	ДИ+	17.8	12.7	38.3	38.4	11.7	12.1	18.2	21.7	10.1
	ДИ-	13.9	9.5	32.5	30.7	7.5	8.0	12.8	13.5	7.3
2002	п	284	191	556	369	103	130	122	95	187
	I стадия, %	16.1	10.7	32.4	38.9	11.8	13.2	12.7	17.9	11.1
	ДИ+	18.1	12.3	35.2	43.1	14.1	15.6	15.1	22.0	12.8
	ДИ-	14.2	9.1	29.6	34.7	9.4	10.8	10.3	13.9	9.4
2003	п	271	203	536	370	94	95	121	104	182
	I стадия, %	15.8	11.6	31.2	39.1	10.7	10.3	13.1	18.3	10.5
	ДИ+	17.7	13.3	33.9	43.2	13.0	12.4	15.5	22.3	12.1
	ДИ-	13.9	10.0	28.5	34.9	8.4	8.1	10.6	14.4	9.0
2004	п	305	213	565	368	106	121	142	114	173
	I стадия, %	17.5	12.2	32.4	38.0	12.0	11.6	15.4	20.0	10.1
	ДИ+	19.5	13.9	35.1	42.1	14.5	13.8	18.0	24.1	11.7
	ДИ-	15.5	10.6	29.6	34.0	9.6	9.5	12.7	16.0	8.6
2005	п	280	214	560	361	106	120	134	122	163
	I стадия, %	16.1	12.1	32.6	36.6	12.5	12.0	14.0	21.6	9.6
	ДИ+	18.0	13.8	35.4	40.5	15.0	14.3	16.4	25.9	11.1
	ДИ-	14.1	10.5	29.8	32.6	10.0	9.8	11.5	17.3	8.1
2006	п	337	193	511	367	90	129	129	140	152
	I стадия, %	19.7	11.3	29.9	37.3	10.7	11.9	13.6	25.4	8.9
	ДИ+	21.9	12.9	32.6	41.3	13.1	14.1	16.0	29.9	10.4
	ДИ-	17.5	9.6	27.2	33.3	8.4	9.8	11.1	20.8	7.4
2007	п	334	203	507	381	102	110	101	188	172
	I стадия, %	18.7	11.6	29.2	39.3	13.2	10.8	11.3	35.4	10.1
	ДИ+	20.8	13.3	31.8	43.5	15.9	12.9	13.6	41.1	11.7
	ДИ-	16.6	10.0	26.5	35.2	10.5	8.6	8.9	29.7	8.5
2008	п	329	246	525	393	102	117	114	214	179
	I стадия, %	18.6	14.0	30.2	40.2	13.1	11.7	12.7	38.0	10.7
	ДИ+	20.6	15.8	32.9	44.4	15.7	13.9	15.1	43.6	12.3
	ДИ-	16.5	12.2	27.6	36.0	10.4	9.5	10.2	32.5	9.1
2009	п	361	229	554	429	128	144	130	219	212
	I стадия, %	19.9	13.1	31.8	43.5	15.5	14.1	13.9	38.6	12.5
	ДИ+	22.0	14.8	34.5	47.7	18.3	16.5	16.4	44.0	14.2
	ДИ-	17.8	11.3	29.1	39.2	12.7	11.7	11.3	33.1	10.8
2010	п	332	254	592	408	172	152	128	238	190
	I стадия, %	18.7	14.1	33.7	40.3	22.5	15.1	13.8	42.0	11.1
	ДИ+	20.8	15.9	36.5	44.3	26.0	17.6	16.3	47.7	12.7
	ДИ-	16.7	12.3	30.9	36.2	19.0	12.6	11.3	36.2	9.5
2011	п	362	234	560	474	135	155	131	252	192
	I стадия, %	19.9	12.4	31.0	45.8	17.4	14.2	14.2	42.2	11.1
	ДИ+	22.0	14.0	33.7	50.1	20.5	16.5	16.7	47.7	12.7

код МКБО-3.1		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
	ДИ-	17.8	10.7	28.4	41.5	14.3	11.9	11.6	36.6	9.4
код МКБО-3.1		C18	C19-21	C33-34	C50	C53	C54	C56-57	C61	C64
2012	п	402	249	576	455	147	166	151	243	185
	1 стадия, %	21.1	13.7	32.0	45.1	18.7	15.2	14.9	40.0	11.0
	ДИ+	23.2	15.4	34.7	49.5	21.8	17.6	17.5	45.3	12.7
	ДИ-	19.0	11.9	29.3	40.7	15.5	12.8	12.4	34.7	9.3
2013	п	391	266	608	480	144	187	115	266	191
	1 стадия, %	20.9	14.2	32.8	48.7	18.0	17.2	12.7	44.8	11.1
	ДИ+	23.0	16.0	35.5	53.3	21.1	19.8	15.1	50.4	12.8
	ДИ-	18.8	12.5	30.1	44.1	15.0	14.6	10.2	39.2	9.5
2014	п	418	303	584	510	162	203	152	317	245
	1 стадия, %	22.2	16.6	31.6	49.9	21.1	18.5	16.5	50.7	13.6
	ДИ+	24.3	18.5	34.2	54.5	24.5	21.1	19.4	56.4	15.3
	ДИ-	20.0	14.7	29.0	45.4	17.7	15.8	13.7	44.9	11.8
2015	п	412	266	593	536	157	180	157	373	212
	1 стадия, %	21.3	14.3	31.3	52.1	20.3	16.2	16.4	57.7	11.7
	ДИ+	23.4	16.1	33.9	56.8	23.6	18.7	19.2	63.7	13.3
	ДИ-	19.2	12.6	28.7	47.5	16.9	13.7	13.5	51.6	10.1
2016	п	414	286	593	484	142	210	131	386	310
	1 стадия, %	21.3	15.2	31.0	47.3	19.8	20.3	13.5	58.9	17.0
	ДИ+	23.4	17.1	33.6	51.8	23.2	23.1	16.1	65.0	18.9
	ДИ-	19.1	13.4	28.5	42.8	16.5	17.4	11.0	52.7	15.0
2017	п	423	310	619	486	154	173	186	414	283
	1 стадия, %	22.0	16.0	32.0	48.3	19.8	16.2	19.3	62.9	15.5
	ДИ+	24.2	17.9	34.6	52.9	23.1	18.8	22.3	69.3	17.4
	ДИ-	19.8	14.2	29.4	43.7	16.5	13.6	16.3	56.5	13.6
2018	п	477	326	651	507	201	195	180	461	257
	1 стадия, %	24.8	16.6	33.5	49.9	26.4	18.0	19.0	67.5	14.1
	ДИ+	27.1	18.4	36.2	54.5	30.3	20.7	22.0	73.9	15.9
	ДИ-	22.5	14.7	30.9	45.2	22.6	15.3	16.0	61.1	12.3

Таблица 3.4 - Распределение среднегодового числа выявленных случаев, грубых, стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2001) показателей заболеваемости и доли I стадии при иЗНО в 2006–2012 и 2013–2018 гг.

Вид ЗНО (код МКБ 10)	N	Среднегодовое число случаев			Заболеваемость, грубый			Заболеваемость, стандартизованный			Доля I стадии		
		2006–2012	2013–2018	Прирост, %	2006–2012	2013–2018	Прирост, %	2006–2012	2013–2018	Прирост, %	2006–2012	2013–2018	Прирост, %
C18	6670	351	423	20.5	28.0	35.9	28.2	19.5	22.1	13.3	7.3	10.6	45.2
C19-20	4570	230	293	27.4	18.3	24.9	36.1	12.9	15.5	20.2	10.8	13.6	25.9
C33-34	10926	546	608	11.4	43.5	51.6	18.6	31.1	32.0	2.9	12.2	12.3	0.8
C50*	8074	415	501	20.7	62.5	79.9	27.8	41.6	49.4	18.8	14.6	21.5	47.3
C53*	2441	125	160	28.0	18.9	25.6	35.4	15.9	20.9	31.4	39.4	43.4	10.2
C54*	2772	139	191	37.4	20.9	30.5	45.9	13.3	17.7	33.1	60.9	59.8	-1.8
C56-57*	2585	126	154	22.2	19.0	24.5	28.9	13.5	16.2	20.0	22.4	26.4	17.9
C61**	4330	213	370	73.7	36.5	67.1	83.8	37.4	57.1	52.7	5.3	10.1	90.6
C64	3778	183	250	36.6	14.6	21.2	45.2	10.8	13.8	27.8	16.2	35.1	116.7
Примечания: 1 *На 100 000 женского населения; 2 **На 100 000 мужского населения; 3 Выделенные значения, статистически значимо отличающиеся от таковых в предыдущем периоде.													

Ежегодное число новых случаев и грубые показатели заболеваемости для всех анализируемых ЗНО увеличивались. В период 2013–2018 годов, по сравнению с 2006–2012 годами, прирост составил от 11,3 % до 73,1 % по числу случаев и от 18,6 % до 83,8 % по грубым показателям, наибольший рост наблюдался при раке предстательной железы. После стандартизации по возрасту установлено, что заболеваемость раком легкого оставалась стабильной, тогда как для других индексных ЗНО в период после внедрения ДОГВН зафиксирован статистически значимый рост показателя на 13,2–52,8 %.

Следующий выбранный индикатор, доля случаев I стадии, отражающий чувствительность скринингового теста в выявлении ранней онкологической патологии, при раке легкого после введения диспансеризации не изменился. При других иЗНО после введения ДОГВН доля случаев в I стадии существенно возросла: на 45,6 % для рака ободочной кишки, на 25,7 % для рака прямой кишки,

на 47,4 % для рака молочной железы, на 9,9 % для рака шейки матки, на 18,0 % для рака яичников, на 88,4 % для рака предстательной железы и на 116,8 % для рака почки. Это потенциально может быть связано со скрининговыми мероприятиями в рамках диспансеризации.

Это предположение проверено в рамках сегментированного анализа динамических рядов заболеваемости и доли I стадии при иЗНО. Рисунок 3.1 демонстрирует результаты сегментированного анализа динамики стандартизованной по возрасту заболеваемости три тех индексных ЗНО, для которых зафиксирован статистически значимый прирост данного показателя.

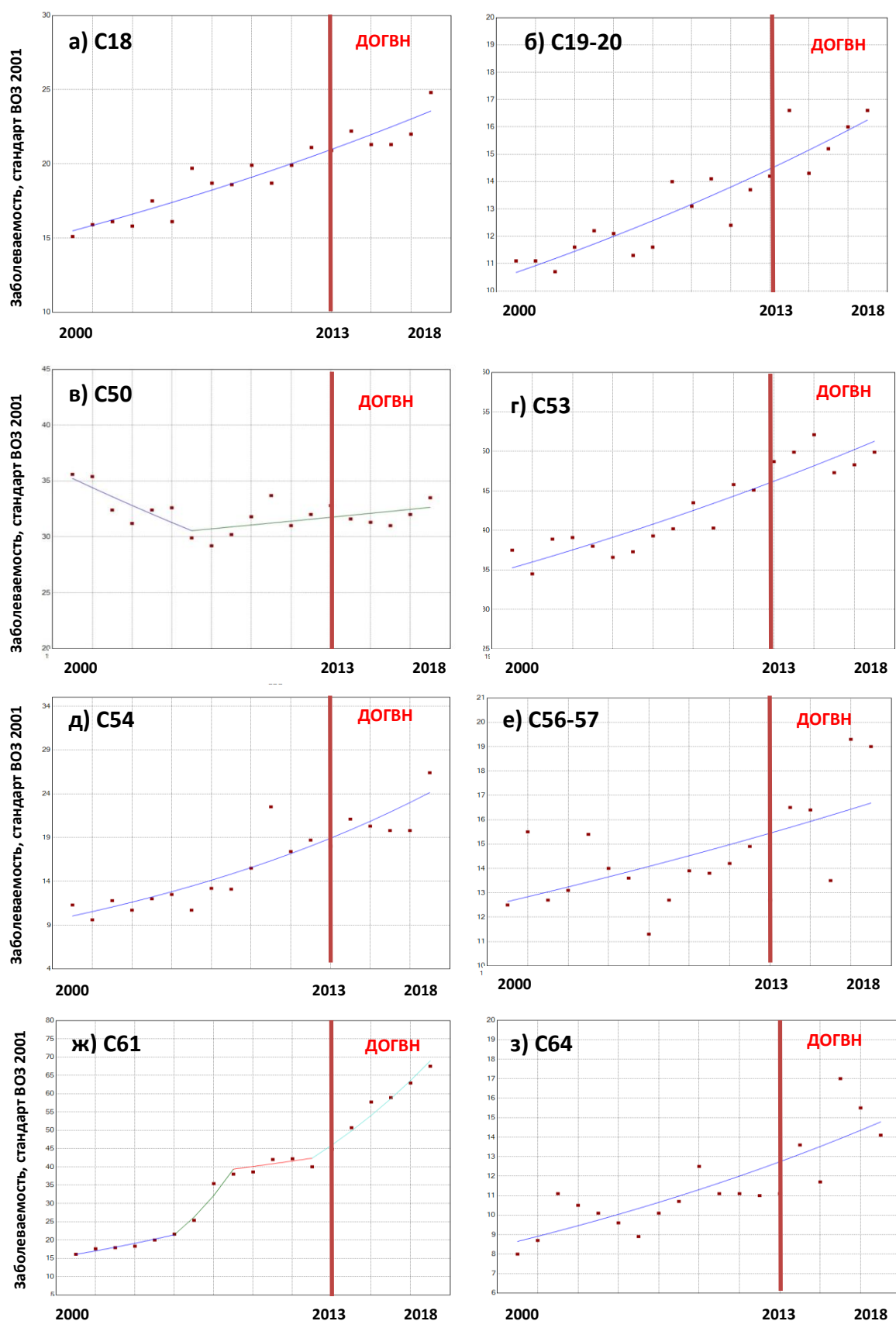


Рисунок 3.1 - Динамика стандартизованных (стандарт ВОЗ, 2001) показателей заболеваемости ЗНО а) ободочной кишки, б) прямой кишки, в) молочной железы, г) шейки матки, д) тела матки е) яичников, ж) предстательной железы, з) почки в 2000-2018 гг. Данные АОКР. Сегментированная регрессия

Модели без точек смены тренда наиболее стабильными оказались для рака ободочной кишки, прямой кишки, молочной железы, шейки матки, яичников и почки. В период с 2000 по 2018 годы стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости этими видами рака возрастал ежегодно на 2,4 %, 2,4 %, 2,1 %, 5,0 %, 1,6 % и 3,0 %, соответственно. Для рака предстательной железы наблюдалась более сложная возрастающая динамика: после периодов роста заболеваемости на 5,9 %, 22,5 % и 1,9 % в год (с точками излома трендов в 2005 и 2008 годах) с 2012 года показатель увеличивается на 8,5 % ежегодно.

Сведения о динамике доли I стадии избранных для анализа иЗНО в 2000–2018 г. представлены на рисунке 3.2

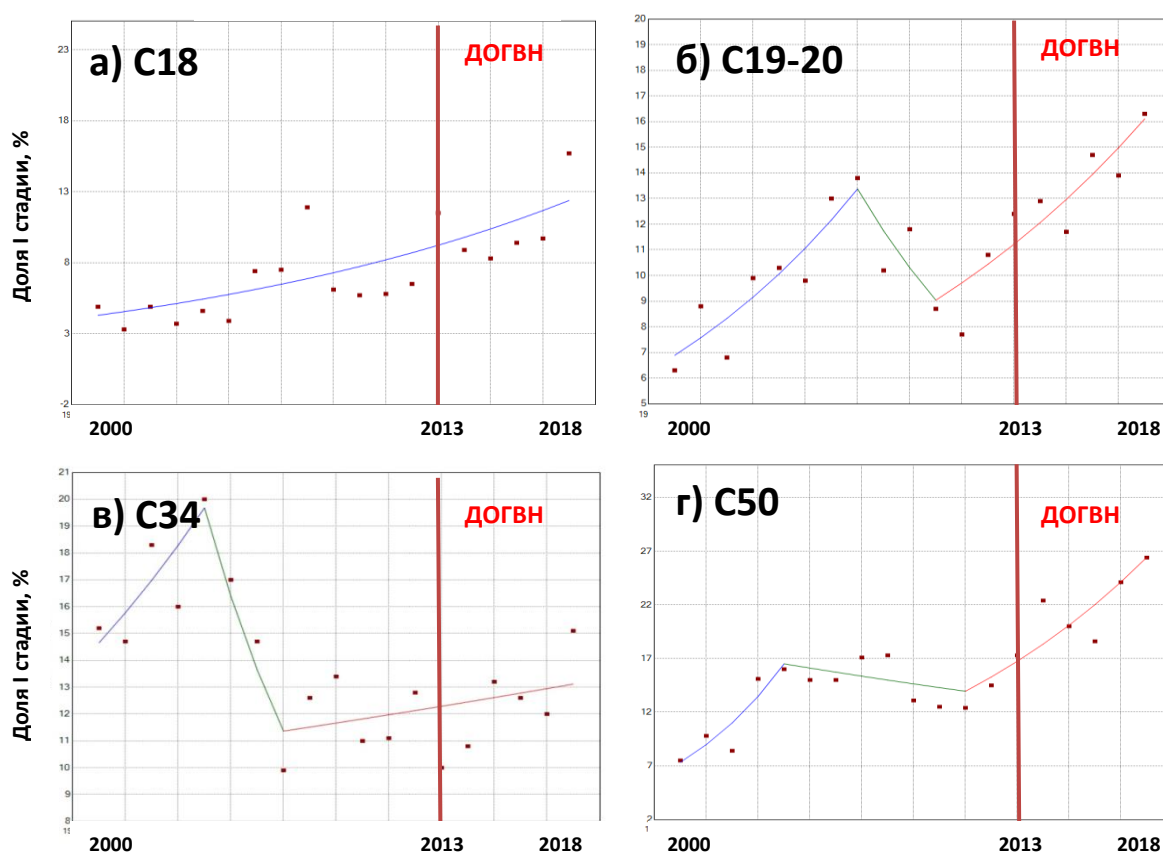


Рисунок 3.2 - Динамика доли I стадии при ЗНО а) ободочной кишки, б) ректосигмоидного соединения и прямой кишки, в) легкого, г) молочной железы. Данные АОКР, 2000–2018 гг. Сегментированная регрессия

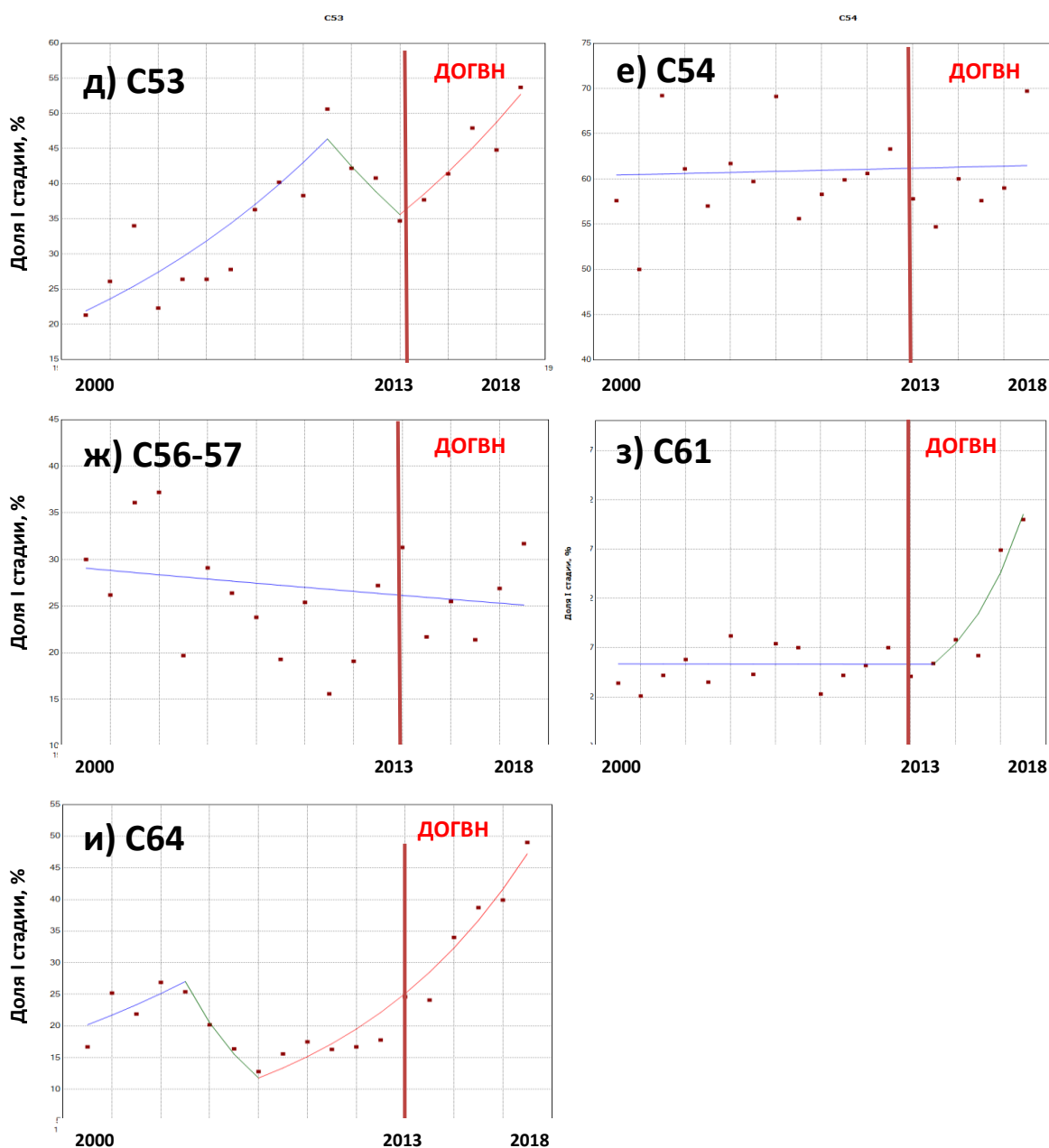


Рисунок 3.2 - Динамика доли I стадии при ЗНО д) шейки матки, е) тела матки, ж) яичников, з) предстательной железы, и) почки. Данные АОКР, 2000–2018 гг.
Сегментированная регрессия

Тренды доли I стадии остались неизменными для трех видов иЗНО. В период 2000–2018 годов этот индикатор значительно увеличивался на 6,0 % ежегодно при раке ободочной кишки, оставался стабильным с ежегодным приростом (ЕП) 0,1 % при раке тела матки, незначительно снижался на 0,8 % ежегодно при раке яичников.

Для рака легкого доля случаев, выявленных на I стадии, достигла максимума в 20 % в 2004 году, но затем варьировала в пределах 13–16 %,

демонстрируя слабую тенденцию к росту на 3,2 % ежегодно с 2007 года. В стабильных регрессионных моделях с изменением линейного тренда доля I стадии среди новых случаев значимо возрастала:

- с 8,7 % до 16,3 % (JP 2010, ЕП 7,5 % в последнем сегменте) при раке прямой кишки,
- с 12,4 % до 26,4 % (JP 2011, ЕП 9,6 %) при раке молочной железы,
- с 34,7 % до 53,7 % (JP 2013, ЕП 9,6 %) при раке шейки матки,
- с 5,4 % до 20,0 % (JP 2014, ЕП 40,3 %) при раке предстательной железы,
- с 12,8 % до 49,0 % (JP 2007, ЕП 13,4 %) при раке почки.

Сегментированный регрессионный анализ динамики стандартизованной по возрасту заболеваемости и доли I стадии, проведенный для возрастных групп риска согласно приказам по ДОГВН (Приложения 1 и 2), показал результаты, сопоставимые с общепопуляционными данными.

Динамика частоты выявления рака шейки матки *in situ* в 2000–2019 гг. Всего в период с 2000 по 2019 гг. было выявлено 827 случаев рака шейки матки *in situ* (код МКБ 10 D06, код поведения в МКБО-3 xxxx/2). Его доля среди вновь выявленных случаев варьировала от 8 % в 2000 г. до 38 % в 2016 г. В 2019 г. 71 случай рака шейки матки *in situ*, что составило 25 % от вновь выявленных случаев рака шейки матки. Динамика изменения общего числа случаев и распределения их по стадиям представлена на рисунке 3.3.

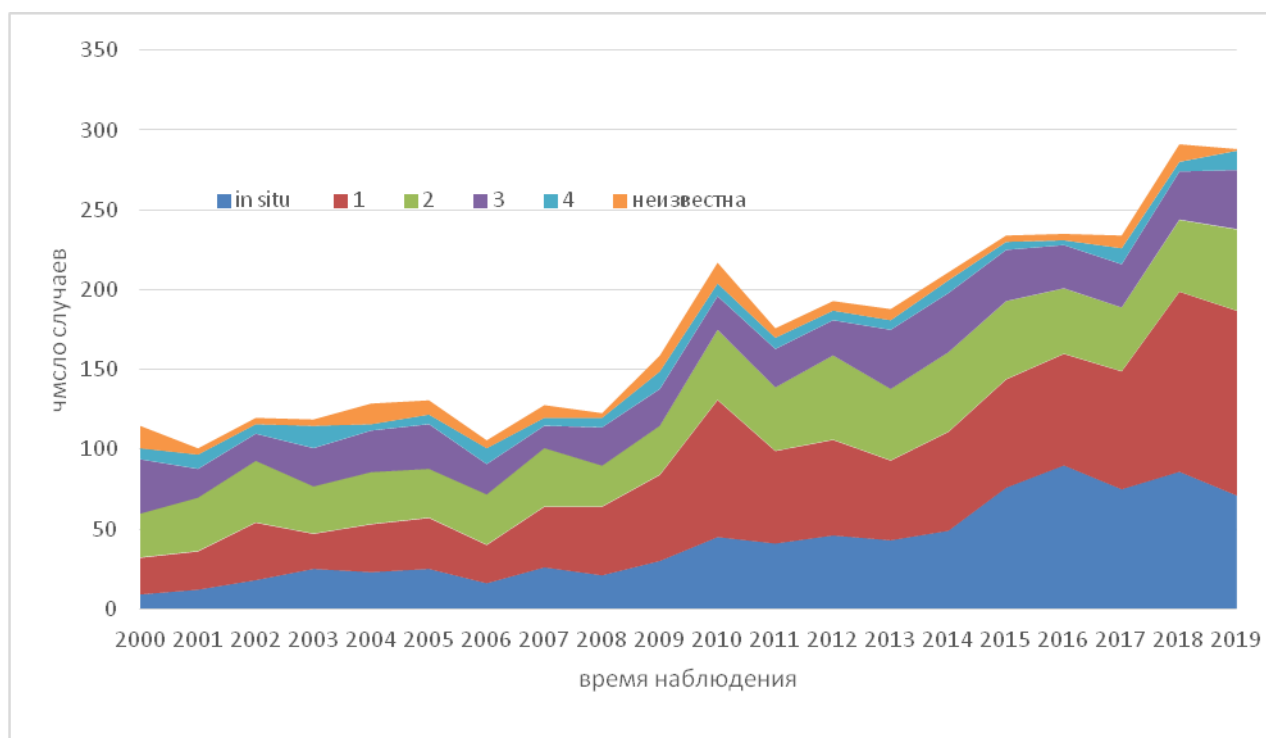


Рисунок 3.3 - Динамика числа вновь выявленных случаев рака шейки матки и их распределенит по стадиям в Архангельской области в 2000–2019 гг. Данные АОК

За анализируемый период ежегодное число вновь выявляемых случаев рака шейки матки возросло почти втрое, со 115 в 2000 г. до 288 в 2019 г. Доля случаев рака шейки матки *in situ* возрастала с 15,7 % в 2000-2005 гг. до 20,4 % в 2006–2012 гг. и 29,1 % в 2013–2019 гг. (хи-квадрат для двух последних периодов 16,0, $p < 0,001$). В анализируемый период также последовательно снижалась доля 4 стадии с 6,4 % в 2000–2005 гг. до 4,8 % в 2006–2012 гг. и 2,9 % в 2013–2019 гг. Доля 1 стадии после 2005 г. оставалась стабильной составляя 32,9 % для периодов до и после введения ДОГВН, но существенно превышая эту пропорцию в 2000-2005 гг., 23,4 % ($p < 0,0001$).

В сегментированном анализе трендов доли рака шейки матки *in situ* наиболее стабильной оказалась модель с одной точкой излома в 2002 г.



Рисунок 3.4 - Динамика доли неинвазивного рака шейки матки in situ. Данные АОКР, 2000–2018 гг. Сегментированная регрессия

С 2003 по 2019 гг. пропорция неинвазивного рака шейки матки среди вновь выявляемых возрастала на 4 % в год, при этом в период с 2006 по 2017 г., взятый отдельно, прирост составлял 7 % ежегодно ($p = 0,03$). Излома тренда доли рака шейки матки in situ после введения ДОГВН не обнаружено, хотя видно, что эта пропорция возрастала с 22 % в 2013 г. до 38 % в 2016 г., а затем последовательно снижалась до 25 % в 2019 г. Таким образом, влияние мероприятий в рамках диспансеризации взрослого населения на частоту выявления неинвазивного рака шейки матки остается под вопросом.

Сравнение с показателями в СЗФО. Вклад иЗНО в настоящем исследовании в общую заболеваемость ЗНО в АО составляет 70 %, поэтому в значительной степени определяет ее общие тренды. Анализ заболеваемости ЗНО по объединенным данным канцер-регистров СЗФО показал аналогичные выявленным при анализе по данным АО закономерности: число случаев ЗНО с 2010 по 2019 гг. возрастало во всех регионах округа на 8,4-43,9 % (в среднем, на 31,3 %, Таблица 3.5), грубые показатели выросли на 12,3-52,9 % (с среднем, на

26,2 %, Таблица 3.6), стандартизованные – на 2,6-24,8 % (в среднем, на 14,1 %, Таблица 3.7).

Таблица 3.5 - Динамика новых случаев ЗНО в СЗФО РФ (оба пола) МКБ-10, С00-96 (абсолютные числа)

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская обл.	4756	5355	5417	5525	5600	5937	6230	31,0
Ненецкий а.о.	-	-	-	139	134	171	154	10,8
Вологодская обл.	4296	4450	4550	4640	4665	4719	4859	13,1
Калининградская обл.	3384	3465	3413	3796	3989	4263	4499	32,9
г. Санкт-Петербург	18946	21576	26149	25935	26276	25941	27267	43,9
Ленинградская обл.	5365	5707	6343	6662	6019	6020	6886	28,4
Мурманская обл.	2893	3234	3362	3305	3304	3471	3486	20,5
Новгородская обл.	2735	3301	3010	3023	3140	3135	2966	8,4
Псковская обл.	2703	2998	3225	3249	3203	3169	3219	19,1
Республика Карелия	2704	2845	2748	2929	3012	3108	3127	15,6
Республика Коми	2964	3407	3413	3402	3409	3455	3933	32,7
СЗФО	50746	56338	61630	62605	62751	63389	66626	31,3
Россия	516874	566970	589381	599348	617177	624709	640391	23,9

Таблица 3.6 - Динамика грубых показателей заболеваемости ЗНО СЗФО РФ (оба пола) МКБ-10, С00-96

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская область	379,13	450,93	459,57	490,66	501,60	536,96	568,25	49,9
Ненецкий А.О.	–	–	–	316,72	304,77	389,41	350,24	10,6
Вологодская область	353,97	373,26	382,56	391,31	395,25	402,58	417,41	17,9
Калининградская область	360,80	358,68	350,88	386,81	402,75	426,99	446,62	23,8
г. Санкт-Петербург	411,84	417,99	502,03	493,66	494,21	483,26	505,79	22,8
Ленинградская область	329,22	322,48	356,91	373,14	333,86	328,81	369,84	12,3
Мурманская область	345,77	420,73	439,92	434,93	437,27	462,30	468,09	35,4
Новгородская область	426,93	531,93	487,69	492,26	515,18	519,57	495,65	16,1
Псковская область	392,56	458,53	497,12	504,29	500,97	500,55	512,68	30,6
Республика Карелия	395,20	449,12	435,36	466,05	482,09	501,07	507,58	28,4
Республика Коми	311,62	392,40	396,57	398,50	403,09	413,50	476,52	52,9
СЗФО	377,66	407,59	445,03	451,16	450,61	454,01	476,68	26,2
Россия	364,22	388,03	402,57	408,62	420,30	425,46	436,34	19,8

Таблица 3.7 - Динамика стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости ЗНО СЗФО РФ (оба пола) МКБ-10, С00-96

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская область	248,61	270,13	269,07	281,39	283,43	296,37	309,30	24,4
Ненецкий А.О.	–	–	–	251,34	250,20	288,14	262,63	4,5
Вологодская область	222,22	229,83	231,65	232,52	232,33	241,48	237,97	7,1
Калининградская область	230,52	221,86	210,95	232,30	236,54	250,17	256,95	11,5
г. Санкт-Петербург	225,33	229,26	274,20	267,84	266,89	260,21	269,05	19,4
Ленинградская область	193,06	180,93	199,21	203,95	181,69	179,72	198,36	2,7
Мурманская область	264,22	288,78	295,82	287,42	283,43	292,45	293,98	11,3
Новгородская область	251,17	284,39	263,38	264,49	276,81	268,41	257,82	2,6
Псковская область	227,58	248,03	267,68	270,34	259,09	257,60	262,06	15,2
Республика Карелия	259,94	261,35	253,56	263,63	267,73	275,39	273,81	5,3
Республика Коми	237,49	272,42	268,80	266,17	261,80	265,35	296,41	24,8
СЗФО	228,91	236,45	254,83	255,73	252,52	252,76	261,30	14,1
Россия	231,06	235,24	241,35	242,61	246,58	246,77	249,54	8,0

Резюме. Таким образом, в популяции Архангельской области зафиксировано увеличение числа новых случаев, грубых показателей заболеваемости для всех иЗНО, а также стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости для всех иЗНО, за исключением рака легкого у мужчин, и доли случаев, выявленных на I стадии, для всех иЗНО, кроме рака легкого, тела матки и яичников в период с 2013 по 2018 годы по сравнению с периодами 2000–2005 и 2006–2012 годов. Значимо возростала также доля ежегодно выявляемых случаев неинвазивного рака шейки матки, достигнув 38 % в 2016 г. (2013 г. 22 %).

Рост показателей заболеваемости иЗНО происходил одновременно с увеличением грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости ЗНО в масштабах всего Северо-Западного федерального округа. Однако углубленный анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра выявил, что статистически значимый излом возрастающего тренда стандартизованной по возрасту заболеваемости в период 2012–2015 годов (сразу

после внедрения ДОГВН) отмечен только при раке предстательной железы, а доли I стадии – лишь при раке молочной железы, предстательной железы и почки.

Это ставит под сомнение связь между выявленными эпидемиологическими изменениями и введением ДОГВН для пяти иЗНО, при которых уровни заболеваемости и I стадии возрастали. Для более детальной оценки эффективности ДОГВН, как скрининговой программы, требуется популяционный анализ смертности и выживаемости, результаты которого представлены в следующих разделах.

ГЛАВА 4

ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ИНДЕКСНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

В анализ было включено 33824 случая смерти, зарегистрированных в базе данных АКОД среди пациентов с девятью изНО в период с 2006 по 2019 годы. Из них у 21106 (74,2 %) причиной смерти было указано изНО. Сравнение средних значений грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности до и после внедрения ДОГВН представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Смертность населения Архангельской области от индексных ЗНО в периоды 2006–2012 и 2013–2019 гг. (показатель на 100 тыс. населения). АОКР

Код ЗНО по МКБ 10	Причина смерти	N	% умерших от ЗНО	Грубый показатель, оба пола		Прирост, %	Мировой стандарт, оба пола		Прирост, %
				2006– 2012	2013– 2019		2006– 2012	2013– 2019	
C18	все случаи смерти	5344		22	27.9	26.8	15.2	16.3	7.2
	<i>смерти от C18</i>	4283	80.1	17.8	21	18.0	12.3	12.4	0.8
C19-20	все случаи смерти	3730		15.3	19.2	25.5	10.7	11.3	5.6
	<i>смерти от C19-20</i>	2920	78.3	12	14.4	20.0	8.4	8.7	3.6
C33-34	все случаи смерти	10641		42.4	48.9	15.3	30.2	29.9	-1.0
	<i>смерти от C33-34</i>	9302	87.4	36.7	42.4	15.5	26.3	26	-1.1
C50	все случаи смерти	4459		19.3	23.5	21.8	13.7	14.2	3.6
	<i>смерти от C50</i>	2737	61.4	11.8	12.9	9.3	8.5	8.2	-3.5
C53	все случаи смерти	1798		8.2	7.9	-3.7	6.5	5.3	-18.5
	<i>смерти от C53</i>	980	54.5	4	4.3	7.5	3.3	3.2	-3.0
C54	все случаи смерти	1484		6	8.3	38.3	4.2	4.9	16.7
	<i>смерти от C54</i>	818	55.1	3.1	4.4	41.9	2.2	2.7	22.7
C56-57	все случаи смерти	1568		6.5	7.8	20.0	4.6	4.8	4.3
	<i>смерти от C56-57</i>	1206	76.9	4.9	5.7	16.3	3.5	3.6	2.9
C61	все случаи смерти	2456		9.3	16.4	76.3	6.3	9.4	49.2
	<i>смерти от C61</i>	1339	54.5	5.4	7.9	46.3	3.6	4.6	27.8
C64	все случаи смерти	2344		9.3	12.5	34.4	6.6	7.4	12.1
	<i>смерти от C64</i>	1521	64.9	6.1	7.2	18.0	4.3	4.4	2.3

Примечания: здесь и в таблицах 4.2, 4.3 Коды ЗНО по МКБ 10:

1) C18 – ободочной кишки; 2) C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки; 3) C33-34 – трахеи, бронхов, легких; 4) C50 – молочной железы (женщины); 5) C53 – шейки матки; 6) C54 – тела матки; 7) C56-57 – яичника, других женских органов; 8) C61 – предстательной железы; 9) C64 – почки.

Статистически значимое изменение показателей смертности между периодами отмечено **полужирным шрифтом**

Доля умерших от иЗНО среди всех зарегистрированных случаев смерти в 2006–2019 годах варьировала от 87,4 % при раке легкого до 54,5–55,1 % при раке тела матки, шейки матки и предстательной железы. В период после внедрения ДОГВН наблюдалось статистически значимое увеличение грубых показателей смертности для всех иЗНО, кроме рака шейки матки. Однако после стандартизации по возрасту статистически значимое увеличение выявлено только при ЗНО тела матки и предстательной железы — на 22,7 % и 27,7 % соответственно.

Динамика стандартизованных показателей смертности мужского и женского населения при раке ободочной кишки, прямой кишки и почки в целом совпадала. Вместе с тем, при раке легкого наблюдалась разнонаправленная динамика: среди лиц мужского пола показатель снизился с 64,7 до 60,3 на 100 тыс. населения, тогда как среди женщин он возрос с 5,1 до 6,5 на 100 тыс.

Изменения показателей смертности среди всех зарегистрированных случаев в основном совпадали с трендами смертности только от иЗНО. Однако при раке почки, несмотря на стабилизацию или даже статистически незначимое снижение «опухолеспецифической» смертности (например, снижение стандартизованного показателя у мужчин с 7,8 до 7,2 на 100 тыс.), наблюдалось увеличение грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности от всех причин для обоих полов.

Динамика смертности от иЗНО среди трудоспособного населения (в возрасте 15–59 лет для мужчин и 15–54 года для женщин), а также преждевременной смертности (в возрасте 30–69 лет в соответствии с рекомендациями ВОЗ) представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Смертность населения Архангельской области от индексных ЗНО в трудоспособном возрасте [34] и преждевременная смертность [44] в периоды 2006–2012 и 2013–2019 гг. (показатель на 100 тыс. населения)

Код ЗНО по МКБ 10	мужчины, 15–59 лет		Прирост, %	женщины 15–54 г.		Прирост, %	мужчины, 30–69 лет		Прирост, %	женщины, 30–69 лет		Прирост, %
	2006–2012	2013–2019		2006–2012	2013–2019		2006–2012	2013–2019		2006–2012	2013–2019	
C18, все случаи	3.0	2.7	-10.0	2.6	2.2	-15.4	7.6	7.4	-2.6	5.8	5.2	-10.3
C18, смерть от иЗНО	2.7	2.3	-14.8	1.5	1.1	-26.7	6.4	6.0	-6.3	5.2	4.6	-11.5
C19-20, все случаи	3.0	2.7	-10.0	1.7	1.2	-29.4	7.6	7.4	-2.6	5.8	5.2	-10.3
C19-20, от иЗНО	2.5	2.3	-8.0	0.9	0.8	-11.1	6.1	6.2	1.6	3.3	3.3	0.0
C33-34, все случаи	17.6	15.4	-12.5	1.7	2.1	23.5	45.1	40.4	-10.4	3.1	4.4	41.9
C33-34, от иЗНО	16.2	14.1	-13.0	0.9	1.1	22.2	40.1	36.2	-9.7	2.9	4.0	37.9
C50, все случаи	-	-		7.5	7.1	-5.3	-	-		13.3	12.2	-8.3
C50, смерть от иЗНО	-	-		4.7	4.2	-10.6	-	-		10.5	9.3	-11.4
C53, все случаи	-	-		4.1	5.3	29.3	-	-		5.2	6.3	21.2
C53, смерть от иЗНО	-	-		3.4	3.0	-11.8	-	-		4.4	3.0	-31.8
C54, все случаи	-	-		1.2	1.4	16.7	-	-		2.8	3.2	14.3
C54, смерть от иЗНО	-	-		0.5	0.6	20.0	-	-		1.9	2.3	21.1
C56-57, все случаи	-	-		3.4	2.7	-20.6	-	-		5.3	5.0	-5.7
C56-57, от иЗНО	-	-		2.1	1.7	-19.0	-	-		4.4	4.2	-4.5
C61, все случаи	1.2	1.3	8.3	-	-		5.7	7.4	29.8	-	-	
C61, смерть от иЗНО	1.0	0.9	-10.0	-	-		4.3	4.6	7.0	-	-	
C64, все случаи	2.4	2.2	-8.3	0.8	0.7	-12.5	5.6	6.1	8.9	1.9	1.9	0.0
C64, смерть от иЗНО	1.9	1.7	-10.5	0.4	0.3	-25.0	4.5	4.2	-6.7	1.3	1.3	0.0

После введения ДОГВН при всех иЗНО, за исключением рака тела матки и легкого у женщин, наблюдалось снижение показателей «смертности в трудоспособном возрасте» по сравнению с периодом 2006–2012 годов, однако статистически незначимое. Показатели смертности от иЗНО в трудоспособном возрасте существенно ниже, чем таковые в общей популяции, поскольку случаи заболевания и смерти от ЗНО в возрасте до 55–60 лет остаются редкостью для всех иЗНО, за исключением рака шейки матки и молочной железы. Общая смертность, с учетом смертей от неиндексных раков и неонкологических причин, у больных раком шейки матки в возрасте до 55 лет возросла на 29,3 %, с 4,1 до 5,3, при этом смертность с учетом смертей только от этого индексного рака уменьшилось на 11,8 %.

Особое внимание привлекает тот факт, что уровни смертности среди женщин в возрасте 15–54 лет от причин, не связанных с иЗНО (неонкологические причины и неиндексные ЗНО), при раке ободочной кишки, легкого, молочной железы, тела матки и почки практически совпадали с уровнями смертности от иЗНО, почти вдвое увеличивая общие показатели смертности.

Показатели смертности в возрасте 30–69 лет ближе к значениям, характерным для всей популяции. После введения ДОГВН они оставались стабильными при большинстве ЗНО. Однако у мужчин наблюдалось значимое снижение смертности от рака легкого, в то время как среди женщин отмечалось незначительное снижение при раке ободочной кишки и молочной железы, а также увеличение смертности от рака легкого, тела и шейки матки.

Данные из популяционного регистра рака также позволяют оценить смертность от причин, не связанных с иЗНО. Смерти от неонкологических причин и от неиндексных ЗНО часто регистрировались при ряде рассмотренных иЗНО. При этом эксцесс смертности (доля числа случаев смерти от других причин от общего числа смертей) был особенно велик для заболеваний с высокой долей потенциально излечимых случаев. Например, при раке шейки матки, тела матки и предстательной железы он составлял 44,9–45,5 % (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Эксцесс смертности от причин, не связанных с иЗНО. Данные АОКР, 2007–2019 гг.

Вид ЗНО (МКБО-3.1)	Умерли от иЗНО	Умерли от других причин	Эксцесс смертности, %
C18	4283	1061	19,9
C19-20	2920	810	21,7
C33-34	9302	1339	12,6
C50	2737	1722	38,6
C53	980	818	45,5
C54	818	666	44,9
C56-57	1206	362	23,1
C61	1339	1117	45,5
C64	1521	823	35,1

В рамках сегментированного анализа изучены тренды временных рядов для всех рассчитанных показателей смертности. В данной работе представлены результаты анализа динамики стандартизованных по возрасту показателей смертности от ЗНО для мужской (Рисунок 4.1) и женской (Рисунок 4.2) популяций.

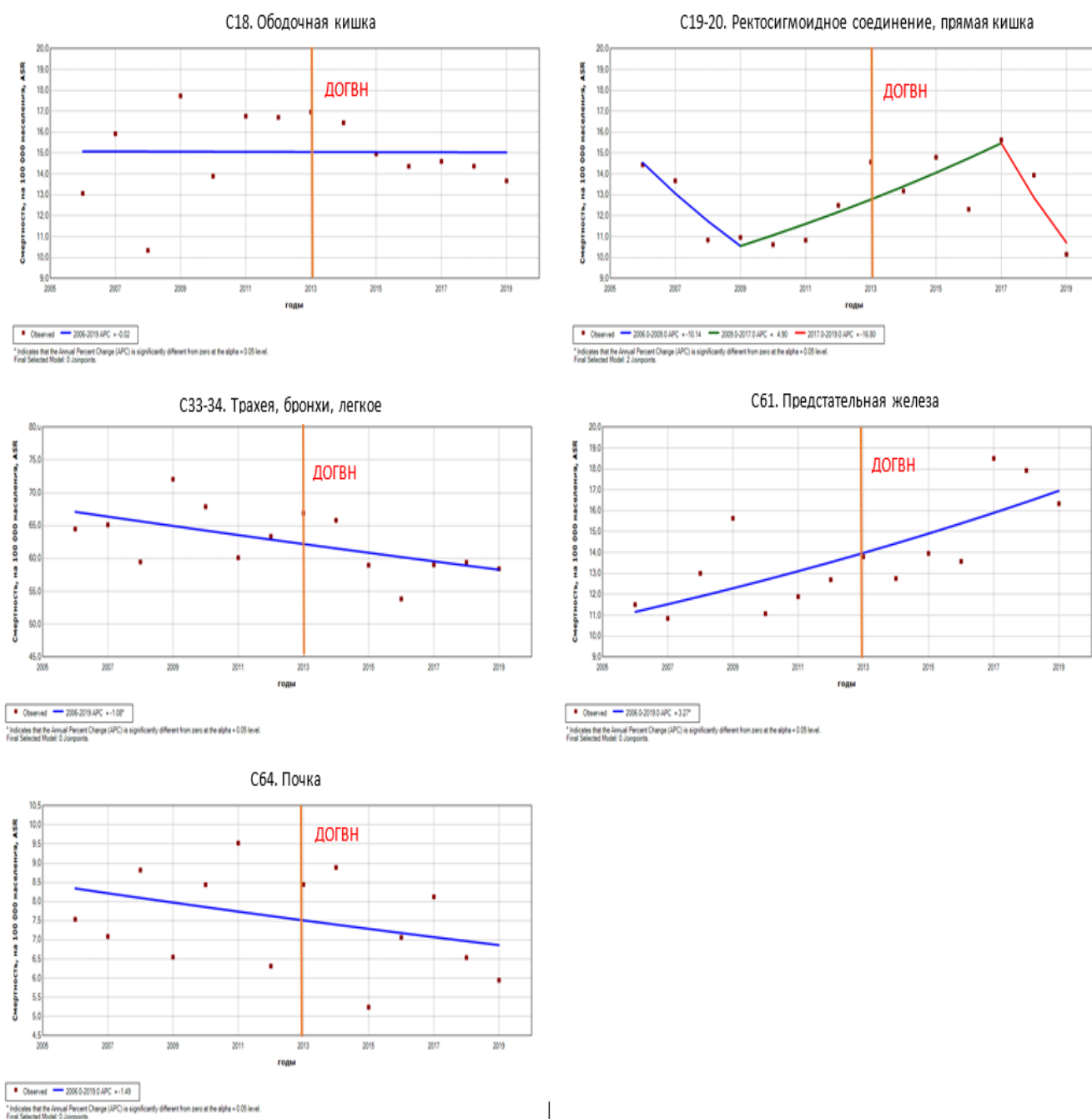


Рисунок 4.1 - Тренды стандартизованной по возрасту смертности от ЗНО мужской популяции Архангельской области до и после введения ДОГВН.
Сегментированная регрессия

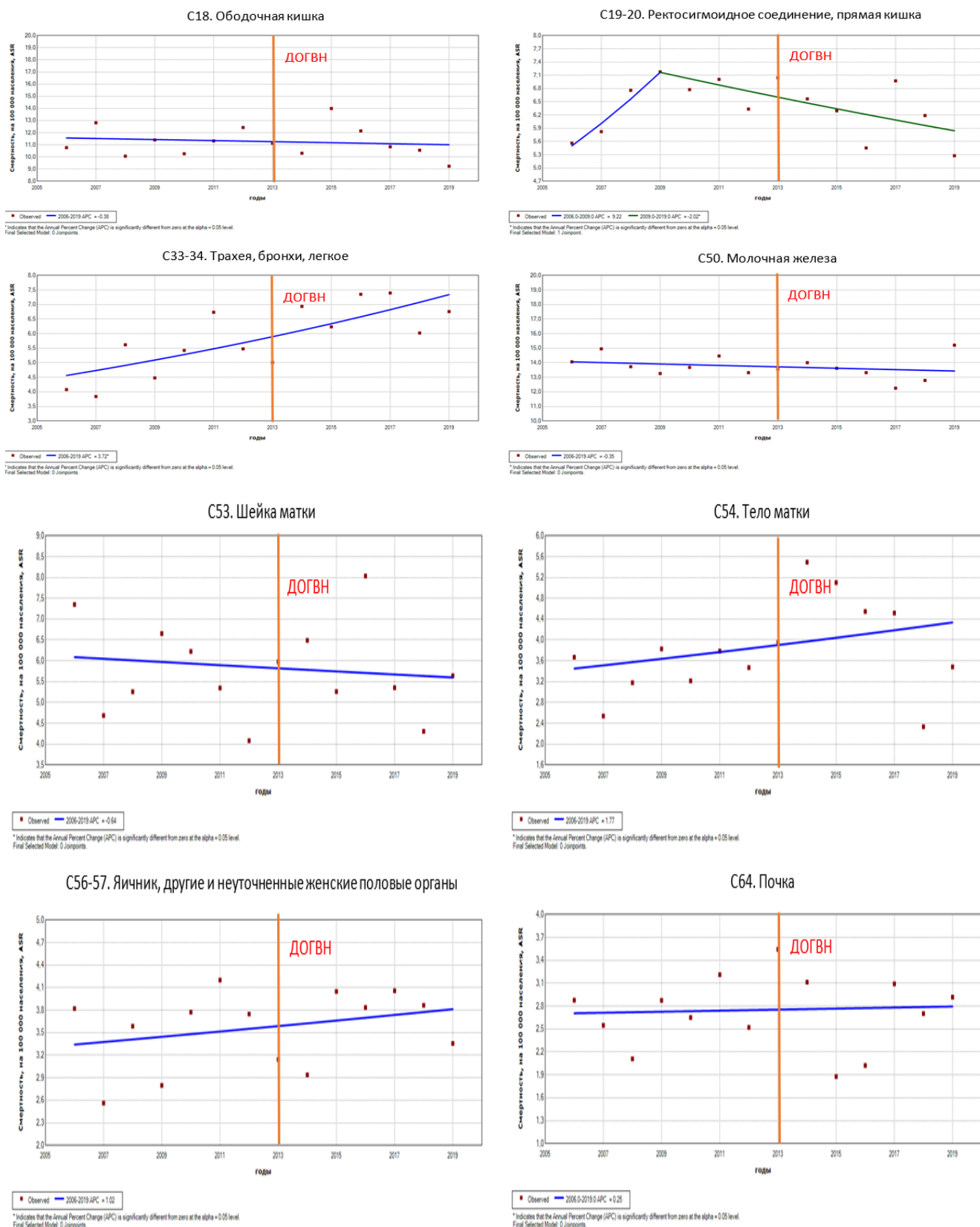


Рисунок 4.2 - Тренды стандартизированной по возрасту смертности от ЗНО женской популяции Архангельской области до и после введения ДОГВН.
Сегментированная регрессия

На графиках видно, что снижение трендов стандартизованных по возрасту показателей смертности после введения ДОГВН выявлено только при раке ректосигмоидного соединения и прямой кишки. У мужчин последний из двух обнаруженных изломов произошел в 2017 году, после чего смертность начала снижаться на 16,8 % в год, хотя и статистически незначимо. Для остальных ИЗНО значимых изломов трендов показателей смертности в изучаемый период не зафиксировано. При этом статистически значимое снижение показателей смертности отмечено только при раке легкого у мужчин (на 1,1 % в год) и, начиная с 2009 года, при раке ректосигмоидного соединения и прямой кишки у женщин (на 2,2 % в год). Более того, отмечается статистически значимый прирост смертности от рака предстательной железы у мужчин (на 3,3 % в год в 2006–2019 гг.) и рака легкого у женщин (на 3,7 % в год).

При анализе смертности населения трудоспособного возраста (30–69 лет) изломы трендов не обнаружены, а их динамика в целом соответствовала общей популяции. Результаты этого анализа представлены на рисунках 4.3 и 4.4.

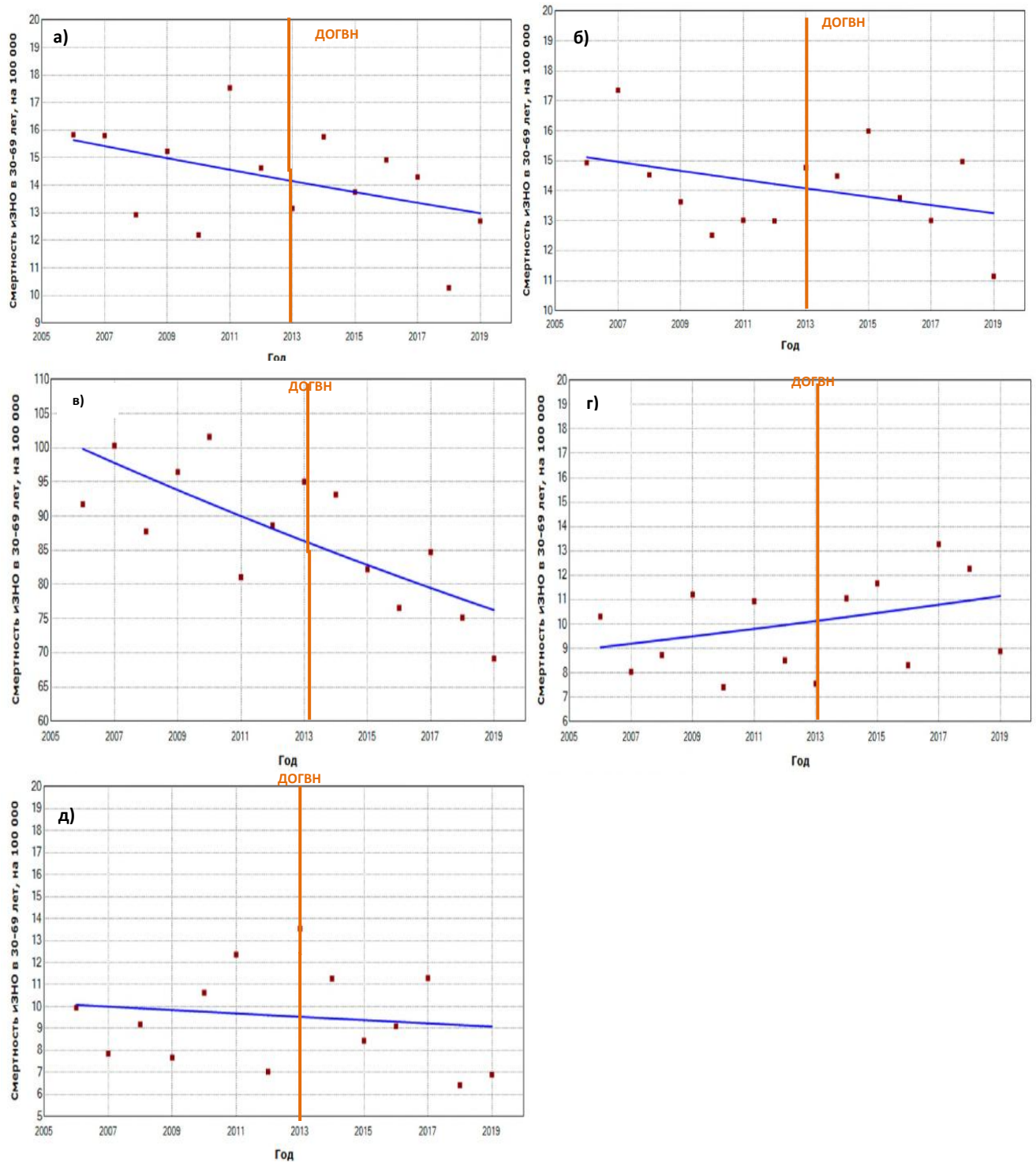


Рисунок 4.3 - Тренды смертности от ЗНО а) ободочной кишки, б) прямой кишки и ректосигмоидного соединения, в) легкого, г) предстательной железы, д) почки мужской популяции Архангельской области трудоспособного возраста (30–69 лет) до и после введения ДОГВН. Данные АКОД. Сегментированная регрессия

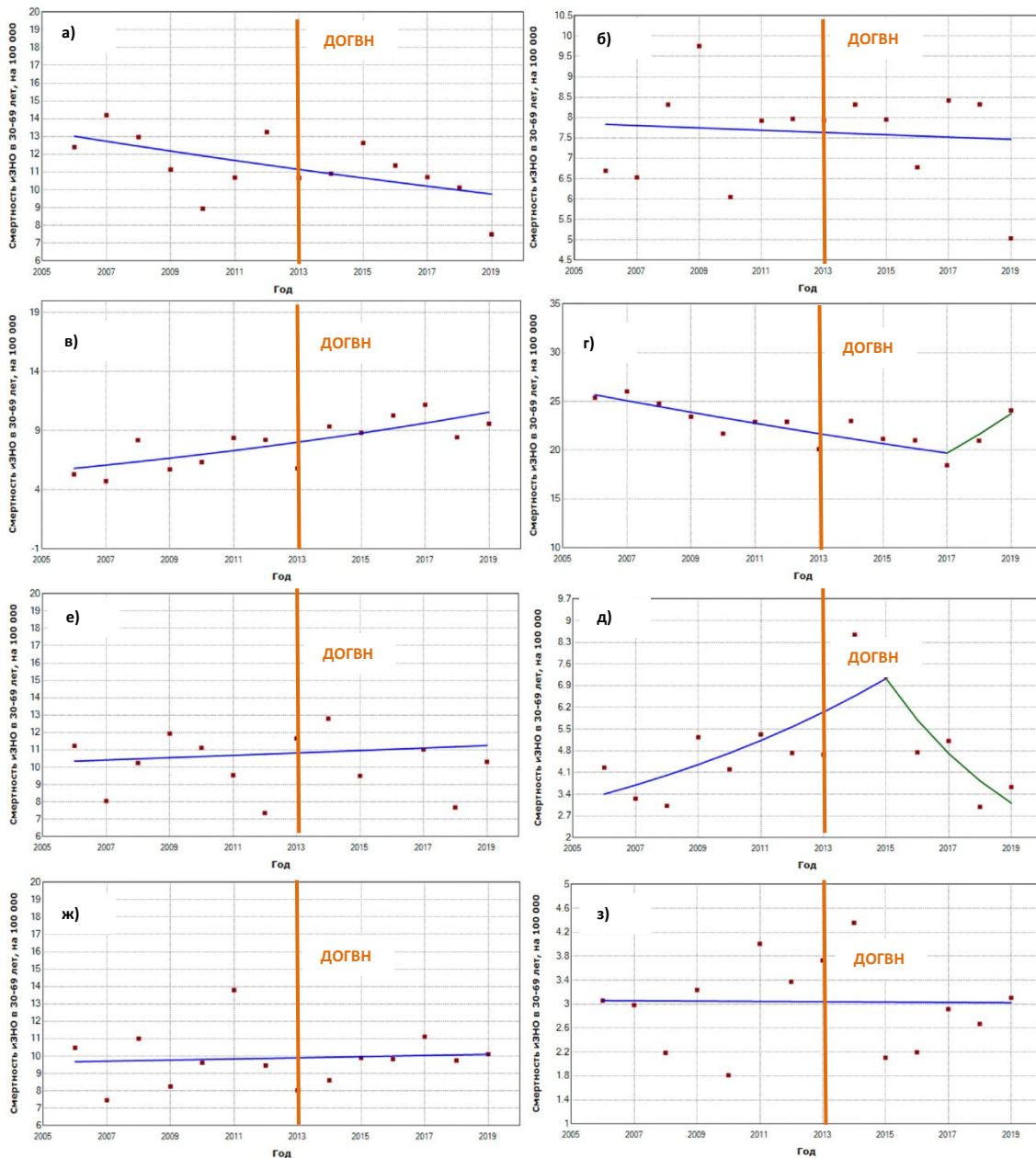


Рисунок 4.4 - Тренды смертности от ЗНО а) ободочной кишки, б) прямой кишки и ректосигмоидного соединения, в) легкого, г) молочной железы, д) шейки матки, е) тела матки, ж) яичников, з) почки женской популяции Архангельской области трудоспособного возраста (30-69 лет) до и после введения ДОГВН. Данные АКОД. Сегментированная регрессия

Единственное исключение из общей выявленной тенденции – снижение смертности от рака шейки матки в трудоспособном возрасте на 19 % в год ($p = 0,06$), которое наблюдалось, начиная с 2015 года. Смертность от иЗНО в возрасте 15–54 года у женщин и 15–59 лет у мужчин в течение анализируемого

периода достоверно не изменялась, что может быть связано с низкой мощностью измерений.

Динамика индекса достоверности учета. Динамика ИДУ, представляющего отношение числа смертей к числу вновь выявленных случаев изНО в 2006–2019 гг., представлена на рисунке 4.5.

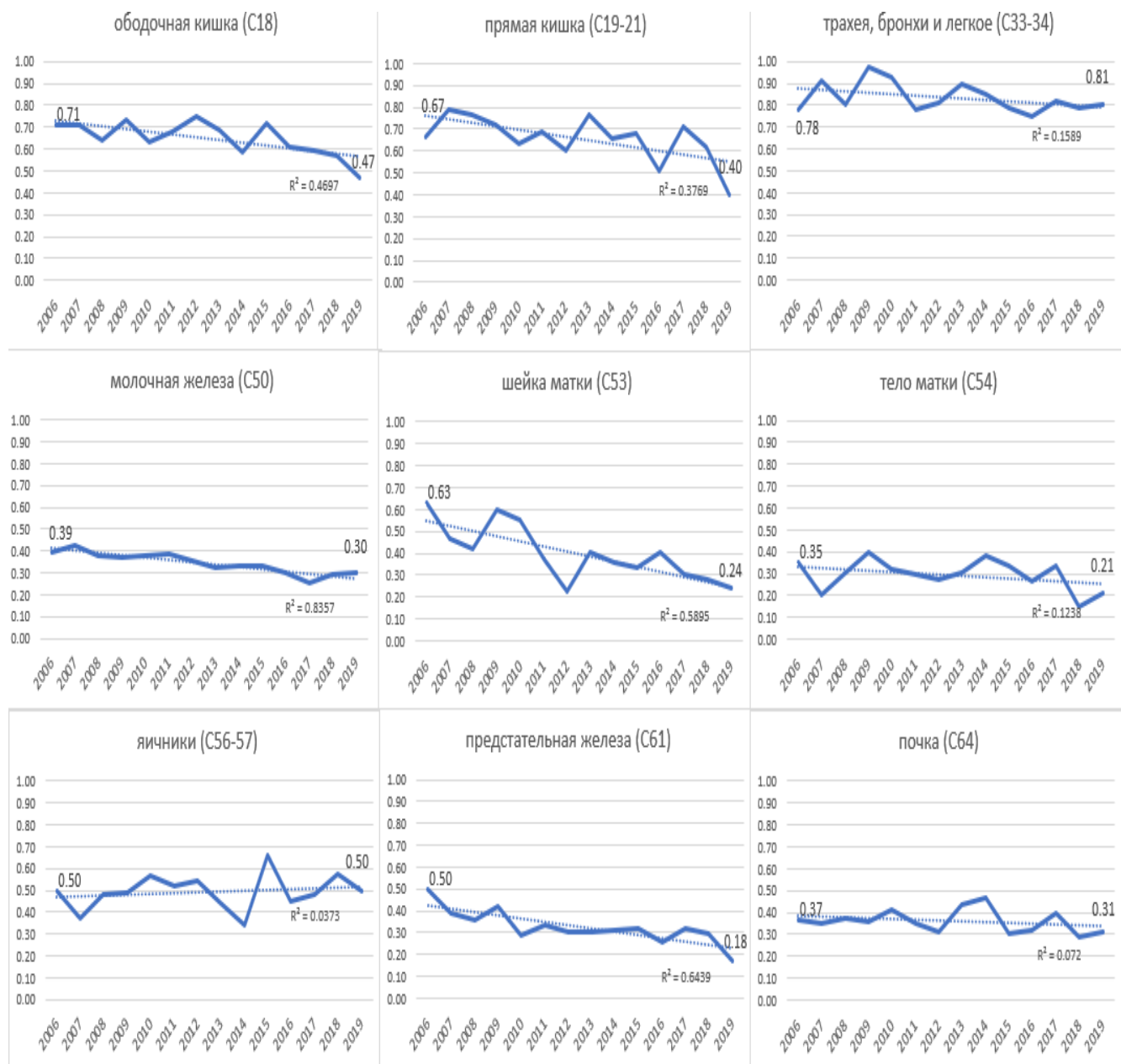


Рисунок 4.5 - Динамика индекса достоверности учета (ИДУ) при ЗНО, подлежащих скринингу в рамках первого этапа ДОГВН в Архангельской области. Данные АКОД

При семи из девяти иЗНО в анализируемый период наблюдалось снижение ИДУ. Наиболее значимым оно было при раке ободочной кишки (с 0,71 в 2006 г. до 0,47 в 2019 г.), раке прямой кишки (с 0,67 до 0,40), раке шейки матки (с 0,67 до 0,24), раке предстательной железы (с 0,50 до 0,18). При раке легкого и раке яичников показатель ИДУ оставался неизменным.

В сегментированном анализе статистически значимый излом тренда снижения ИДУ обнаружен при раке ободочной кишки: незначительное снижение показателя на 0,9 % в год с 2006 по 2016 сменилось резким снижением на 13,4 % ($p = 0,014$) в 2017–2019 гг., что может быть связано с введением ДОГВН. При остальных восьми иЗНО динамика показателя была монотонной (Таблица 4.4.)

Таблица 4.4 - Результаты сегментированного анализа динамики ИДУ при девяти иЗНО в период с 2006 по 2019 гг.

Вид ЗНО (МКБО-3.1)	Точек излома	Темп прироста ИДУ, %	P
C18	1	-13,4	0,014*
C19-20	0	-2,5	0,040
C33-34	0	-0,75	0,288
C50	0	-2,93	<0,001
C53	0	-5,55	<0,001
C54	0	-2,49	0,211
C56-57	0	0,75	0,580
C61	0	-4,34	0,002
C64	0	-0,95	0,376
Примечание -*для последнего сегмента 2017–2019 гг.			

Снижение уровня ИДУ было статистически значимым при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы. Но связь этого снижения с введением ДОГВН сомнительна, поскольку в регрессионных моделях динамика ИДУ была монотонной. В целом, снижение отношения смертности к заболеваемости свидетельствует об уменьшении летальности большинства иЗНО в нашем анализе.

Данные о динамике смертности от ЗНО в регионах СЗФО представлены в таблицах 4.5–4.7.

Таблица 4.5 - Смерти от ЗНО, МКБ-10, С00-96 (абсолютные числа), СЗФО РФ (оба пола)

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская область	2562	2624	2658	2652	2674	2598	2585	0,90
Ненецкий а.о.	-	-	-	62	64	79	65	4,84
Вологодская область	2537	2597	2496	2488	2492	2519	2661	4,89
Калининградская область	1836	2102	1880	1908	1988	2000	2139	16,50
г. Санкт-Петербург	12566	12847	13319	13307	13516	13059	13584	8,10
Ленинградская область	3871	4218	4231	4235	4130	4113	4156	7,36
Мурманская область	1350	1337	1420	1518	1420	1487	1500	11,11
Новгородская область	1395	1342	1357	1226	1220	1290	1291	-7,46
Псковская область	1679	1607	1647	1598	1554	1582	1638	-2,44
Республика Карелия	1480	1550	1509	1507	1497	1524	1489	0,61
Республика Коми	1598	1834	1748	1725	1766	1706	1688	5,63
СЗФО	30874	32058	32265	32226	32321	31957	32796	6,23
Россия	290136	286900	296476	295729	290662	293704	294400	1,47

Таблица 4.6 - Динамика «грубых» показателей смертности СЗФО РФ (оба пола) МКБ-10, С00-96

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская область	204,23	220,96	225,50	235,52	239,52	234,97	235,78	15,45
Ненецкий а.о.	-	-	-	141,27	145,56	179,90	147,83	4,64
Вологодская область	209,04	217,83	209,86	209,82	211,14	214,89	228,59	9,35
Калининградская область	195,75	217,59	193,28	194,43	200,72	200,32	212,34	8,48
г. Санкт-Петербург	273,16	248,89	255,71	253,29	254,22	243,28	251,98	-7,75
Ленинградская область	237,54	238,34	238,07	237,20	229,08	224,65	223,22	-6,03
Мурманская область	161,35	173,94	185,81	199,76	187,93	198,05	201,42	24,83
Новгородская область	217,76	216,25	219,86	199,64	200,16	213,79	215,74	-0,93
Псковская область	243,84	245,78	253,88	248,03	243,06	249,88	260,88	6,99
Республика Карелия	216,31	244,69	239,07	239,79	239,60	245,70	241,70	11,74
Республика Коми	168,01	211,23	203,11	202,06	208,82	204,18	204,52	21,73
СЗФО	229,77	231,93	232,98	232,23	232,10	228,88	234,64	2,12
Россия	204,44	199,49	202,50	201,62	197,94	200,03	200,59	-1,88

Таблица 4.7 - Динамика стандартизованных по возрасту показателей смертности от ЗНО в СЗФО РФ (оба пола) МКБ-10, С00-96

Территория	2010	2014	2015	2016	2017	2018	2019	% прироста
Архангельская область	128,16	126,06	123,73	127,37	124,05	120,39	120,34	-6,10
Ненецкий а.о.	-	-	-	107,81	114,28	129,49	105,11	-2,50
Вологодская область	122,56	122,64	117,90	115,74	114,80	114,11	117,53	-4,10
Калининградская область	120,24	125,17	113,01	111,59	110,88	110,03	112,90	-6,10
г. Санкт-Петербург	138,46	125,29	128,84	124,27	123,81	116,52	119,64	-13,59
Ленинградская область	130,55	120,94	118,42	116,40	112,20	110,28	107,97	-17,30
Мурманская область	123,90	116,31	122,84	128,73	117,76	121,04	123,39	-0,41
Новгородская область	124,14	111,78	108,76	101,15	101,22	105,79	104,92	-15,48
Псковская область	132,24	124,86	126,25	123,14	118,01	121,36	124,17	-6,10
Республика Карелия	134,03	133,99	129,34	126,89	126,99	127,02	121,44	-9,39
Республика Коми	127,64	142,74	133,43	130,36	129,60	124,40	122,27	-4,21
СЗФО	131,38	124,87	124,14	121,60	119,56	116,44	117,59	-10,50
Россия	123,95	114,59	114,79	112,78	108,97	108,56	106,79	-13,84

Можно заключить, что в целом по СЗФО отмечалось стабильное число новых случаев смерти от ЗНО с небольшой тенденцией к росту (+6,2 % по СЗФО с 2010 по 2019 гг.), рост «грубых» показателей в регионах со «стареющей» популяцией и их стабилизация и даже снижение в регионах с приростом населения (+2,1 % по СЗФО с 2010 по 2019 гг.) и умеренное снижение стандартизованных по возрасту показателей во всех регионах (-10,5 % по СЗФО с 2010 по 2019 гг.). Эти тренды в целом соответствовали таковым, выявленным при углубленном анализе по данным АОКР.

Резюме. В настоящем углубленном анализе нам не удалось увидеть достоверного снижения грубого и стандартизованного по возрасту показателя смертности во всей популяции при большинстве индексных ЗНО в период после введения ДОГВН. Статистически незначимое снижение смертности отмечено у мужчин при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения с 2017 г. на 17 % в год, а также в женской популяции 30–69 лет (трудоспособный возраст) от рака шейки матки в 2015-2019 гг. на 19 % в год, что может быть следствием мероприятий в рамках ДОГВН. Тренды смертности мужского населения 15–59

лет и женского населения 15–54 года достоверно не изменялись, вероятно, в связи с низкой мощностью анализа.

Показатель смертности зависит от изменений в заболеваемости, которая в анализируемый период демонстрировала рост. При этом анализ отношения смертности и заболеваемости (индекса достоверности учета, ИДУ) показал снижение этого показателя при всех иЗНО, кроме рака яичников, статистически значимое при колоректальном раке, раке молочной железы, шейки матки и предстательной железы. Поскольку влияние введения скрининга на смертность имеет отсроченный характер, делать окончательные выводы об эффективности диспансеризации как метода скрининга затруднительно. Для более полной эпидемиологической оценки эффекта ДОГВН необходимо учитывать анализ выживаемости. В отличие от смертности, показатель выживаемости не зависит от изменений в динамике заболеваемости и, таким образом, более точно отражает качество организации диагностики и лечения рака. Результаты анализа выживаемости при иЗНО изложены в главе 5.

ГЛАВА 5

ДИНАМИКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ИНДЕКСНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Для анализа было отобрано 37197 случаев иЗНО, зарегистрированных в 2006–2019 гг. В соответствии с правилами МАИР из анализа выживаемости были исключены 2318 случаев, выявленных посмертно, что оставило 34879 случаев для анализа. На момент начала анализа от иЗНО скончались 15711 (45,0 %) пациентов. Сравнительный анализ показателей опухолеспецифической выживаемости при иЗНО в периодах до (2000–2012 гг.) и после введения ДОГВН (2013–2019 гг.) представлен на рисунке 5.1.

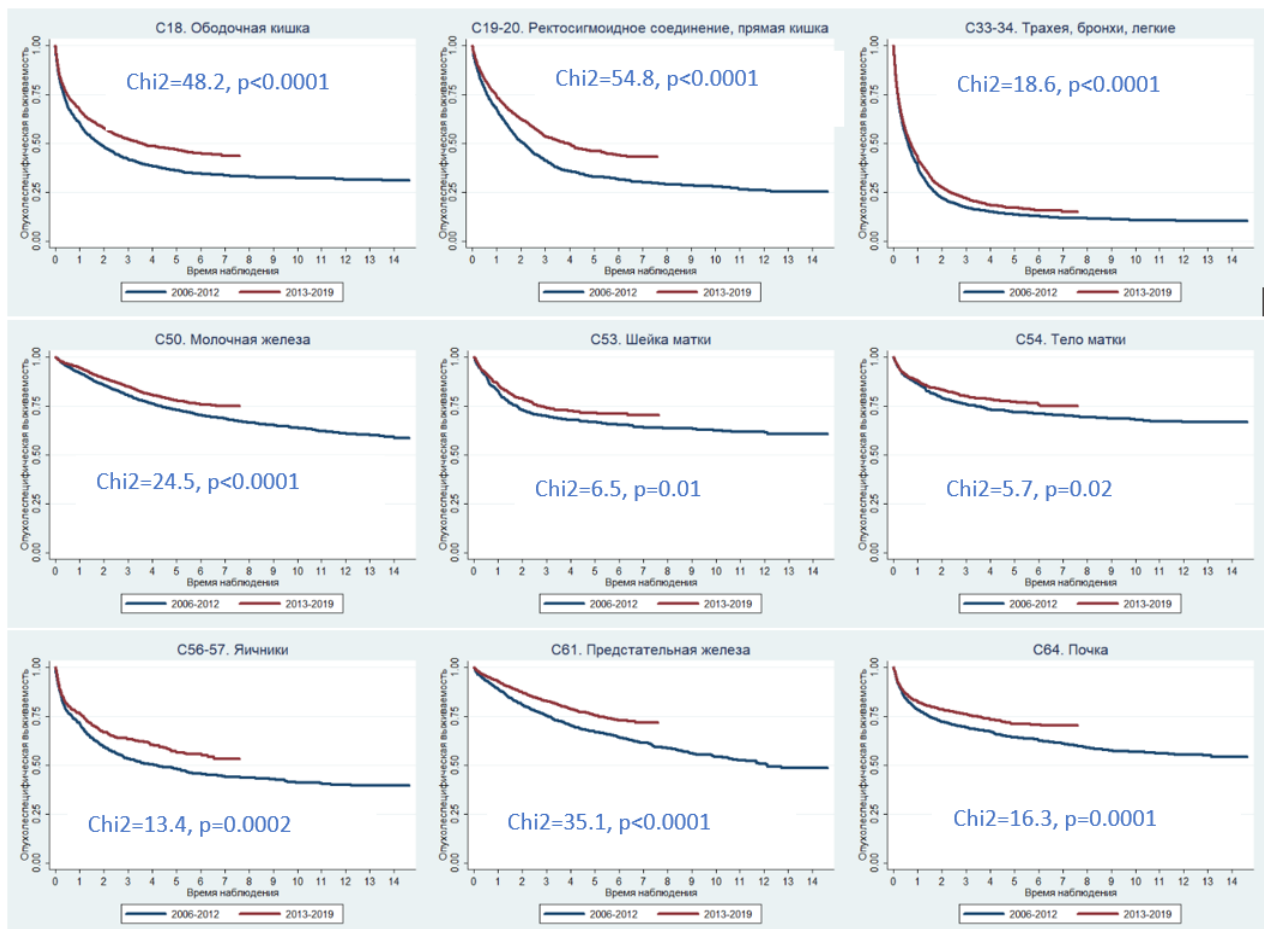


Рисунок 5.1 - Показатели опухолеспецифической выживаемости больных индексными опухолями в периоды 2006–2012 и 2013–2019. Данные АОКР

В целом, показатели ОСВ в 2013–2019 гг. значительно увеличились по всем девяти ИЗНО по сравнению с предыдущим семилетним периодом. Значения 1- и 5-летней выживаемости при индексных новообразованиях для сравниваемых периодов приведены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 - Опухолеспецифическая выживаемость при индексных ЗНО в периоды 2006–2012 и 2013–2019 (оба пола). Данные АОКР

Топография МКБО-3	1-летняя, % (95% ДИ)		Прирост, %	5-летняя, % (95% ДИ)		Прирост, %
	2006–2012	2013–2019		2006–2012	2013–2019	
C18	55,5 (53,5–57,5)	61,4 (59,6–63,1)	10.6	33,0 (31,0–34,9)	42,4 (36,6–41,7)	28.5
C19-20	63,8 (61,3–66,1)	70,0 (68,0–71,9)	9.7	31,0 (28,6–33,4)	43,6 (40,8–46,2)	40.6
C34	35,4 (33,8–36,9)	37,6 (36,1–39,1)	6.2	12,5 (11,4–13,6)	15,0 (13,7–16,5)	20.0
C50	90,8 (89,6–91,8)	93,4 (92,5–94,2)	2.9	72,0 (70,3–73,6)	76,8 (75,0–78,4)	6.7
C53	80,9 (78,1–83,3)	85,1 (82,9–87,1)	5.2	65,2 (61,9–68,3)	70,4 (67,2–73,3)	8.0
C54	83,9 (81,4–86,0)	84,8 (82,7–86,6)	1.1	69,7 (66,7–72,5)	74,1 (71,4–76,7)	6.3
C56-57	68,2 (64,8–71,4)	72,5 (69,5–75,2)	6.3	46,0 (42,5–49,5)	53,8 (49,9–57,5)	17.0
C61	85,6 (83,7–87,3)	89,8 (88,6–90,9)	4.9	64,3 (61,6–66,8)	73,4 (71,1–75,5)	14.2
C64	74,3 (71,8–76,6)	78,3 (76,2–80,2)	5.4	60,1 (58,2–63,6)	67,6 (65,0–70,1)	12.5

Примечания:

- 1 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал;
- 2 Статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$ выделены полужирным шрифтом;
- 4 Коды ЗНО по МКБО-3.1:
- 5 C18 – ободочной кишки;
- 6 C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки;
- 7 C33-34 – трахеи, бронхов, легких;
- 8 C50 – молочной железы (женщины);
- 9 C53 – шейки матки;
- 10 C54 – тела матки;
- 11 C56-57 – яичника, других и неуточненных женских половых органов;
- 12 C61 – предстательной железы;
- 13 C64 – почки.

Увеличение выживаемости в 2013–2019 гг. по сравнению с предыдущим периодом было статистически значимым при всех ИЗНО. Для показателей одногодичной выживаемости прирост составил от 2,3 % при раке легкого до 6,9 % при раке ободочной кишки, а для пятилетней выживаемости — от 2,5 % при раке легкого до 12,6 % при раке прямой кишки. Результаты регрессионного анализа Сох, с последовательным вводом переменных «стадия» и «метод лечения», что может объяснить возможные причины улучшения выживаемости в период 2013–2019 гг., представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 - Регрессия Сох (отношение рисков смерти, ОР (95 % доверительный интервал)) при сравнении опухолеспецифической выживаемости больных ИЗНО в периоды 2006–2012 и 2013–2019 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Модель 1 (без учета других факторов)	Модель 2 +стадия	Модель 3 + метод лечения	Модель 4 + стадия, метод лечения	Модель 5 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)

Примечания:

1 Выделены статистически значимые различия на уровне $p < 0,05$;

2 Коды ЗНО по МКБО-3.1: C18 – ободочной кишки;

3 C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки;

4 C33-34 – трахеи, бронхов, легких;

5 C50 – молочной железы (женщины);

6 C53 – шейки матки;

7 C54 – тела матки;

8 C56-57 – яичника, других и неуточненных женских половых органов;

9 C61 – предстательной железы;

10 C64 – почки;

11 *Поправка на все доступные в БД регистра переменные (пол, возраст, место проживания, временной период, морфология, топография, стадия метод лечения) форсированным вводом.

После коррекции на стадию (модель 2) отношения рисков (ОР) смерти от ЗНО в периоды до и после ДОГВН стали статистически незначимы при раке почки. В модели 2 существенно снизился относительный риск смерти, однако различия остались статистически значимыми для колоректального рака и рака молочной железы. Поправка на стадию почти не изменила значения ОР при раке легкого, тела матки, яичников и предстательной железы, и привела к существенному его увеличению при раке шейки матки, с 0,81 (95 % ДИ 0,69–0,95) до 0,73 (95 % ДИ 0,61–0,86). Последнее, по-видимому, связано с тем, что существенная доля случаев рака шейки матки после введения скрининга в рамках ДОГВН перешла в неинвазивную стадию, которая не учитывается в настоящем анализе. Это привело к перераспределению инвазивных случаев рака шейки матки, увеличению относительной доли более распространенных стадий: введение в модель выживаемости случаев рака шейки матки *in situ* в отдельном анализе привело к увеличению ОР до 0,92 (95 % ДИ 0,84–0,98) после коррекции на стадию.

Коррекция на вид лечения (значения переменной – «радикально», «паллиативное», «нет сведений»: модель 3) привела к устранению статистически значимых различий в выживаемости для всех форм иЗНО, за исключением рака прямой кишки и предстательной железы. Коррекция на обе переменные уменьшила различия в риске смерти от рака для всех иЗНО, но оставила их значимыми при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы и почки. Включение всех доступных в базе данных регистра факторов не привело к значимому снижению различий в риске смерти между периодами при раке прямой кишки и предстательной железы, что указывает на наличие других, неучтенных факторов, оказавших положительное влияние на выживаемость в период после введения ДОГВН по сравнению с предыдущим временным периодом.

Результаты многофакторного регрессионного анализа Cox представлены в таблицах 5.3 и 5.4.

Таблица 5.3 - Независимые предикторы опухолеспецифической выживаемости при иЗНО (временной период, пол, возраст, место проживания). Множественная регрессия Сох. Данные АОКР

Топография МКБО–3.1	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания
C18	Нет	Нет	0–49 лет – 1,00*. 60–69 лет – 1,41; 70–79 лет – 1,66; 80+ лет – 2,22	Нет
C19–20	2006–2012 – 1,00* 2013–2019 – 0,90	Мужчины – 1,00* Женщины – 0,89	0–49 лет 1,00*. 60–69 лет 1,56; 70–79 лет 1,69; 80+ лет 1,90	Село 1,00* Город 0,88
C34	Нет	Мужчины – 1,00 Женщины – 0,65	0–49 лет 1,00*. 50–59 лет 1,20; 60–69 лет 1,23; 70–79 лет 1,21	Нет
C50	Нет	Неприменимо	0–49 лет 1,00*. 60–69 лет 1,24; 70–79 лет 1,46; 80+ лет 1,46	Село 1,00* Город – 0,87
C53	Нет	Неприменимо	0–29 лет 1,00*. 50–59 лет 0,61; 60–69 лет 0,67; 70–79 лет 0,60	Село – 1,00* Город – 0,80
C54	Нет	Неприменимо	0–49 лет 1,00*. 50–59 лет 2,12; 60–69 лет 2,30; 70–79 лет 4,33; 80+ лет 4,92	Нет
C56–57	2006–2012 – 1,00* 2013–2019 – 0,82	Неприменимо	0–49 лет 1,00*. 50–59 лет 1,59; 60–69 лет 2,00; 70–79 лет 2,16; 80+ лет 3,14	Нет
C61	200–2012 – 1,00* 2013–2019 – 0,80	Неприменимо	Нет	Село – 1,00 Город – 0,78
C64	2006–2012 – 1,00* 2013–	Мужчины – 1,00*	0–49 лет 1,00*. 50–59 лет 1,40;	Нет

Топография МКБО–3.1	Временной период	Пол	Возраст	Место проживания
	2019 – 0,85	Женщины – 0,70	60–69 лет 2,19; 70–79 лет 2,23; 80+ лет 3,54	
Примечания: (здесь и в таблице 5.4). 1 Приведены статистически значимые различия; 2 Первыми (<i>курсив*</i>) указаны референтные группы (коэффициент регрессии 1,00); 3 Значения регрессионного коэффициента ниже и выше единицы указывают на пропорциональное снижение и повышение риска смерти от иЗНО, соответственно; 4 Коды ЗНО по МКБО-3.1 здесь и таблице 5.4: 5 C18 – ободочной кишки; 6 C19-20 – ректосигмоидного соединения и прямой кишки; 7 C33-34 – трахеи, бронхов, легких; 8 C50 – молочной железы (женщины); 9 C53 – шейки матки; 10 C54 – тела матки; 11 C56-57 – яичника, других и неуточненных женских половых органов; 12 C61 – предстательной железы; 13 C64 – почки.				

После ввода в регрессионную модель Сох всех переменных, доступных в базе данных канцер-регистра, статистически значимые различия между периодами, хотя и существенно уменьшившись, сохранились при раке ободочной кишки (отношение рисков смерти (ОР) от иЗНО для периода 2013-2019 сравнительно с периодом 2006-2012 0,90 (95 %ДИ 0,84-0,96)), яичников (ОР 0,82 (95 %ДИ 0,70-0,95)), предстательной железы (ОР 0,80 (95 %ДИ 0,74-0,86)), почки (ОР 0,85 (95 %ДИ 0,77-0,96)).

Женский пол был ассоциирован с независимо более благоприятным прогнозом выживаемости после коррекции на неравномерное распределение по другим факторам при всех опухолях: снижение риска смерти от иЗНО варьировало от 36 % при раке легкого до 11 % при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения. Пожилой возраст был ассоциирован с ухудшением прогноза в 1,2–4,9 раз при всех иЗНО, кроме рака шейки матки. При раке шейки матки возраст до 30 лет был ассоциирован с на 60–67 % более высоким риском смерти от ЗНО, чем в возрасте старше 50 лет.

Проживание в сельской местности было связано с неблагоприятным прогнозом выживаемости для пациентов с раком прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы. У сельских жителей риск смерти при этих заболеваниях был на 12–22 % выше, чем у пациентов, проживающих в городах.

Таблица 5.4 - Независимые предикторы опухолеспецифической выживаемости при иЗНО (морфология, топография, стадия, метод лечения). Множественная регрессия Сох. Данные АОКР

Топография МКБО-3.1	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения
C18	<i>В/д и у/д аденокарцинома 1,00**</i> Н/д аденокарцинома 2,00	<i>Слепая кишка 1,00*. Аппендикс 0,47 Печеночн. изгиб 1,32 БДУ 1,63</i>	<i>1 стадия - 1,00*.</i> 2 стадия - 2,23 3 стадия - 3,39 4 стадия - 8,53 Неуточненная- 4,02	<i>Хирургический/комбинированный 1,00**</i> Паллиативная терапия 2,21 Нет сведений 3,19
C19-20	<i>В/д и у/д аденокарцинома 1,00*</i> Прочие и неуточн. 1,67 Без верификации 1,29	Неприменимо	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 2,69 3 стадия - 3,12 4 стадия - 8,90 Неуточненная- 4,02	<i>Хирургический/комбинированный 1,00**</i> Паллиативная терапия 1,87 Нет сведений 2,96
C34	<i>Плоскоклеточный - 1,00*.</i> Мелкоклеточный - 1,32 Прочие и неуточн. - 1,67 Без верификации - 1,29	<i>Главный бронх 1,00*. Верхняя доля 0,68 Средняя доля 0,67 Нижняя доля 0,74</i>	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 1,60 3 стадия - 2,28 4 стадия - 2,36 Неуточненная- 5,43	<i>Хирургический/комбинированный 1,00**</i> Лучевая/химиолучевая терапия 1,76 Паллиативная терапия 3,79 Нет сведений 1,90
C50	<i>Протоковый - 1,00*</i> Прочие и неуточн. - 1,34 без верификации - 1,61	Нет	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 2,56 3 стадия - 6,88 4 стадия - 15,67 Неуточненная- 4,83	<i>Хирургический/комбинированный 1,00**</i> Паллиативная терапия 1,79 Нет сведений 2,02
C53	<i>Плоскоклеточный - 1,00*</i> Прочие и неуточн. - 1,67	Неприменимо	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 4,50 3 стадия - 6,03 4 стадия - 16,99 Неуточненная- 1,67	<i>Хирургический/комбиниров. 1,00*</i> Лучевая/химиолучевая терапия 4,05 Паллиативная терапия 8,49 Нет сведений 10,03
C54	<i>Эндометриоидный - 1,00*</i> Прочие и неуточн. - 1,34 Без верификации - 1,61	<i>Перешеек 1,00*</i> Эндометрий 0,45 дно матки 0,10	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 2,09 3 стадия - 5,51 4 стадия - 16,0; Неуточненная- 3,94	<i>Хирургический/комбиниров. 1,00*</i> Лучевая/химиолучевая терапия 1,74 Паллиативная терапия 2,66 Нет сведений 3,11
C56-57	Нет	Нет	<i>1 стадия - 1,00*</i> 2 стадия - 2,37 3 стадия - 9,41 4 стадия - 14,78	<i>Хирургический/комбиниров. 1,00*</i> Химиотерапия 2,09 Нет сведений 6,22

Топография МКБО-3.1	Морфология	Топография	Стадия	Метод лечения
			Неуточненная- 5,67	
C61	Аденокарцинома - 1,00* Прочие и неуточн. - 3,09 Без верификации - 1,83	Неприменимо	1 стадия - 1,00* 2 стадия - 2,37 3 стадия - 9,41 4 стадия - 14,78 Неуточненная- 5,67	Хирургический 1,00* Радиотерапия ± гормонотерапия 2,04 Гормонотерапия/химиотерапия 3,12 Нет сведений 6,02
C64	Светлоклеточный - 1,00* Прочие и неуточн. - 1,70 Без верификации - 0,71	Неприменимо	1 стадия - 1,00* 2 стадия - 2,40 3 стадия - 2,41 4 стадия - 11,78 Неуточненная- 3,54	Хирургический/комбинированный 1,00** Лекарственное/паллиат. лечение 2,73 Нет сведений 5,79

Низкая дифференцировка опухоли была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при раке ободочной кишки (ОР при низко дифференцированной аденокарциноме 2,0 (95 % ДИ 1,4–3,8)), раке легкого (ОР при мелкоклеточном раке 1,32 (95 % ДИ 1,1–1,8)). Однако наиболее высокий риск смерти был зарегистрирован при неуточненном гистологическом диагнозе (ОР 1,34–3,09) и при отсутствии данных о морфологической верификации (ОР 1,39–1,67) при большинстве ЗНО. При раке почки отсутствие морфологической верификации было связано с благоприятным прогнозом (ОР 0,71 (95 % ДИ 0,50–0,91), что может говорить о вероятности гипердиагностики и ошибочном определении злокачественности по крайней мере в ряде случаев.

При раке ободочной кишки локализация первичной опухоли в аппендиксе была связана с благоприятным прогнозом (ОР 0,47 (95 % ДИ 0,22–0,76)), а в печеночном изгибе – с неблагоприятным (ОР 1,32 (95 % ДИ 1,02–1,79)) при сравнении с референтной локализацией в слепой кишке. Неблагоприятными были также локализация первичной опухоли в перешейке при раке тела матки (ОР 10,0–2,25) и трахеи (ОР 1,49–1,35) при раке легкого по сравнению с другими локализациями.

Независимыми предикторами ОСВ в множественной модели для всех иЗНО, включавшей все доступные переменные, закономерно оказались стадия и метод лечения. Риск смерти при IV стадии повышался в 2,5–16 раз по сравнению

с I стадией и в 2–6 раз при отсутствии сведений о лечении по сравнению с радикальным лечением.

Нетто-выживаемость. Сравнение показателей СПВ и относительной (нетто-) выживаемости было проведено на модели рака ободочной кишки. Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки, рассчитанные с использованием этих двух подходов, представлены на рисунке 5.2.

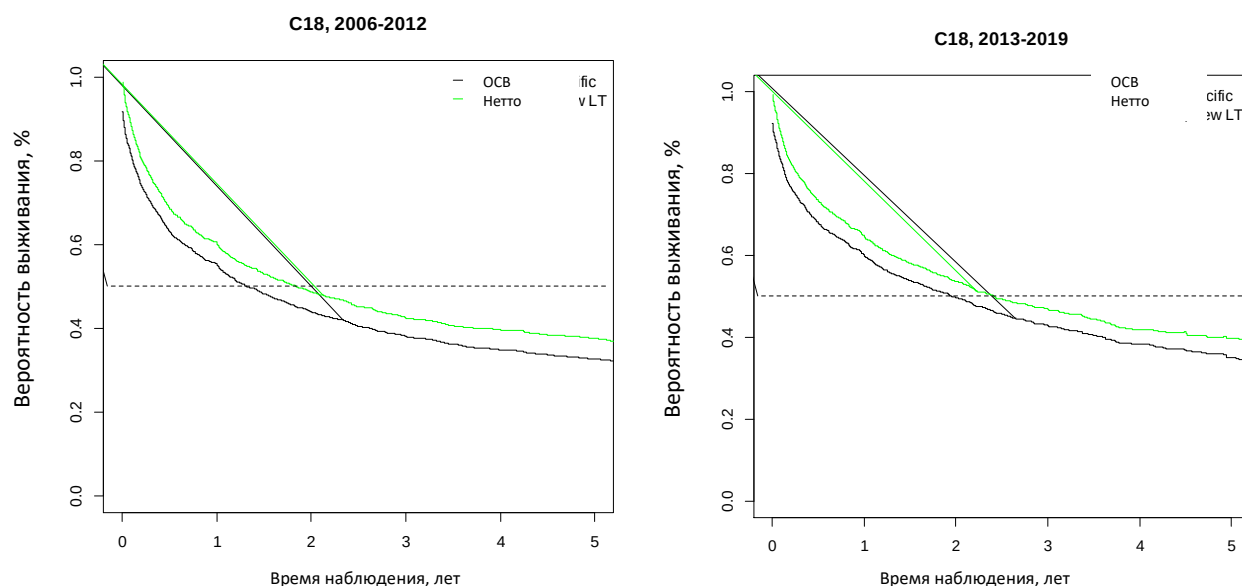


Рисунок 5.2 - Опухолеспецифическая (черная кривая) и относительная (зеленая кривая) выживаемость при раке ободочной кишки в периоды до (2006–2012 гг.) и после (2013–2019 гг.) введения ДОГВН

Медиана нетто-выживаемости составила 2,0 (95 % ДИ 1,8–2,2) и 2,4 (95 % ДИ 2,2–2,6) лет, ОСВ – 1,5 (95 % ДИ 1,3–1,7) и 2,1 (95 % ДИ 1,9–2,3) года для периодов 2006–2012 и 2013-2019, соответственно. Различия между измерениями относительной и опухолеспецифической выживаемости сохранялись в течение обоих сравниваемых периодов. Существенно более низкие значения ОСВ, по сравнению с измерениями нетто-выживаемости могут отражать неточное определение причин смерти больных опухолями ободочной кишки.

Различия прослеживаются для обоих полов и места жительства (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 - Сравнение показателей опухолеспецифической (ОСВ) и нетто- (НВ) выживаемости у больных раком ободочной кишки в периоды 2006–2012 и 2013–2019 гг. по полу и месту жительства. Данные АОКР

	Период = 2006–2012		Период = 2013–2019	
Период				
год	ОСВ	НВ	ОСВ	НВ
1	55,5%	60,5%	60,2%	64,7%
2	43,9%	48,6%	49,7%	53,7%
3	38,0%	42,5%	42,9%	47,0%
4	34,9%	39,8%	38,3%	41,9%
5	32,7%	37,5%	35,1%	39,8%
	Период=2006–2012		Период=2013–2019	
период+пол				
	пол=мужчины			
год	ОСВ	НВ	ОСВ	НВ
1	56,6%	61,0%	61,9%	65,5%
2	43,2%	49,4%	48,8%	54,0%
3	36,5%	42,7%	41,9%	48,4%
4	32,6%	37,1%	38,5%	42,2%
5	30,5%	34,0%	36,6%	41,0%
	пол=женщины			
год	ОСВ	НВ	ОСВ	НВ
1	54,8%	59,7%	59,7%	64,2%
2	44,4%	48,5%	49,8%	53,5%
3	38,9%	43,0%	43,0%	46,2%
4	36,3%	40,5%	39,0%	41,7%
5	34,0%	38,1%	35,8%	39,0%
период+место жительства				
	место жительства=город			
год	ОСВ	НВ	ОСВ	НВ
1	56,5%	62,7%	59,8%	65,4%
2	45,1%	50,8%	49,7%	54,5%
3	39,2%	44,6%	42,9%	47,7%
4	36,1%	41,6%	38,2%	42,9%
5	34,0%	39,4%	35,0%	40,6%
	место жительства=село			
год	ОСВ	НВ	ОСВ	НВ
1	51,9%	53,5%	61,3%	62,5%
2	39,9%	41,9%	49,5%	51,3%
3	33,8%	36,0%	42,9%	44,8%
4	30,8%	33,8%	38,2%	38,5%
5	28,3%	31,7%	35,5%	37,0%

Показатели однолетней и пятилетней выживаемости, оцененные методом Pohar-Perme, как видно из таблицы, на 3–5 % выше, чем показатели ОСВ для всех рассмотренных подгрупп больных. Это потенциально может свидетельствовать о

тенденции оценки смерти больных раком ободочной кишки от неонкологических причин, как смерти от прогрессирования заболевания, что характерно в тех случаях, когда причина смерти определяется не по результатам аутопсии.

Резюме. Таким образом, в данном анализе установлено, что выживаемость пациентов с девятью иЗНО в период после введения ДОГВН значительно возросла по сравнению с предыдущим семилетним периодом. Для показателей одногодичной выживаемости прирост составил от 2,3 % при раке легкого до 6,9 % при раке ободочной кишки, а для пятилетней выживаемости — от 2,5 % при раке легкого до 12,6 % при раке прямой кишки. Однако эти изменения могут быть объяснены эффектом диспансеризации как метода скрининга только для рака молочной железы, колоректального рака и рака почки, поскольку только при этих иЗНО в регрессионной модели поправка на стадию, отражающая эффект скрининга в рамках ДОГВН, привела к снижению различий в риске смерти от иЗНО. В большей степени повышение выживаемости, вероятно, связано с улучшением доступа к специализированному лечению и его качеству. На модели рака ободочной кишки проведено сравнение ОСВ с измерениями относительной выживаемости, показавшее на 3–5 % более высокие значения последней в оценке 1–5-летних показателей, что может свидетельствовать о небольшой недооценке показателя ОСВ. Для подтверждения результатов необходимо провести популяционное исследование высокого разрешения, включающее данные о диагностике и лечении из госпитальных регистров.

ГЛАВА 6

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПРИ ПАНДЕМИИ COVID-19

6.1 Динамика показателей заболеваемости и стадийного распределения индексных злокачественных новообразований во время пандемии COVID-19

Всего было отобрано 12354 случая заболевания девятью индексными ЗНО: в 2018–19 гг. зарегистрировано 6680 случаев, в 2020–21 гг. – 5674 случая (-15,1%). Динамика ключевых статистических показателей заболеваемости ЗНО в Архангельской области (АО) в период пандемии по сравнению с предыдущим двухлетним периодом представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Динамика числа вновь выявленных случаев, грубых и стандартизованных по возрасту (мировой стандарт 2000 г.) показателей заболеваемости иЗНО в АО в периоды 2018–19 гг. и 2020–21 гг. Данные АОКР

Вид иЗНО*	2018–2019			2020–2021					
	N	Грубый	Мировой стандарт	N	% изм.	Грубый	% изм.	Мировой стандарт	% изм.
C18	946	41,1	24,1	875	-7,5	38,6	-6,1	21,6	-10,4
C19-20	675	29,3	16,5	498	-26,2	22,0	-25,1	12,2	-25,9
C33-34	1281	55,6	34,1	1033	-19,4	45,6	-18,1	27,9	-18,0
C50	1090	88,9	61,1	999	-8,3	82,8	-6,9	57,0	-6,7
C53	421	34,3	34,4	275	-34,7	22,8	-33,6	21,7	-36,9
C54	408	33,3	21,8	394	-3,4	32,7	-1,9	21,2	-2,8
C56-57	299	24,4	18,4	259	-13,4	21,5	-12,0	15,5	-15,9
C61	1044	96,5	70,7	878	-15,9	82,4	-14,6	57,5	-18,7
C64	516	22,4	14,9	463	-10,3	20,4	-8,9	13,9	-6,9

Примечания (здесь и далее в главе 6):

1 иЗНО - индексные злокачественные новообразования;

2 АО - Архангельская область;

3 АОКР - Архангельский областной канцер-регистр;

4 *Коды иЗНО:

5 C18 - ободочная кишка;

6 C19-20 - ректосигмоидное соединение и прямая кишка;

7 C33-34 - трахея, бронхи, легкое;

8 C50 - молочная железа;

9 C53 - шейка матки;

10 C54 - тело матки;

11 C56-57 – яичники.

Снижение числа новых случаев рака в АО после начала пандемии COVID-19 наблюдалось по всем иЗНО. Наиболее заметное сокращение "грубых" и стандартизованных показателей заболеваемости было зафиксировано при раке легкого (-18,0–18,1 %), прямой кишки (-25,1–25,9 %) и шейки матки (-33,6–36,9 %), различия являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Снижение показателей при раке молочной железы, тела матки и почки оказалось статистически незначимым. Изменения в стадийном распределении вновь выявленных ЗНО в 2020–21 гг. по сравнению с доковидным периодом представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Динамика распределения по стадии иЗНО в АО в периоды 2018–19 гг. и 2020–21 гг. Данные АОКР

иЗНО/стадии	2018-2019		2020-2021		% изм.	Р
	N	%	N	%		
C18	946	100,0	875	100,0	-7,5	0,460
1	143	15,1	136	15,5	2,8	
2	330	34,9	273	31,2	-10,6	
3	173	18,3	180	20,6	12,5	
4	243	25,7	237	27,1	5,4	
неизвестна	57	6,0	49	5,6	-7,1	
C19-20	675	100,0	498	100,0	-26,2	0,063
1	141	20,9	83	16,7	-20,2	
2	187	27,7	116	23,3	-15,9	
3	175	25,9	155	31,1	20,1	
4	149	22,1	123	24,7	11,9	
неизвестна	23	3,4	21	4,2	23,8	
C33-34	1281	100,0	1033	100,0	-19,4	<0,0001
1	189	14,8	122	11,8	-20,0	
2	98	7,7	71	6,9	-10,2	
3	353	27,6	250	24,2	-12,2	
4	493	38,5	498	48,2	25,3	
неизвестна	148	11,6	92	8,9	-22,9	
C50	1090	100,0	999	100,0	-8,3	0,947
1	281	25,8	265	26,5	2,9	
2	483	44,3	436	43,6	-1,5	
3	221	20,3	194	19,4	-4,2	
4	95	8,7	93	9,3	6,8	
неизвестна	10	0,9	11	1,1	20,0	
C53	421	100,0	275	100,0	-34,7	<0,0001
1	224	53,2	92	33,5	-37,1	
2	70	16,6	50	18,2	9,4	
3	86	20,4	101	36,7	79,8	

иЗНО/стадии	2018-2019		2020-2021		% изм.	P
	N	%	N	%		
4	33	7,8	28	10,2	29,9	
неизвестна	8	1,9	4	1,5	-23,5	
C54	408	100,0	394	100,0	-3,4	
1	285	69,9	261	66,2	-5,2	0,010
2	47	11,5	33	8,4	-27,3	
3	34	8,3	64	16,2	94,9	
4	28	6,9	26	6,6	-3,8	
неизвестна	14	3,4	10	2,5	-26,0	
C56-57	299	100,0	259	100,0	-13,4	
1	106	35,5	87	33,6	-5,2	0,157
2	42	14,0	25	9,7	-31,3	
3	92	30,8	84	32,4	5,4	
4	40	13,4	51	19,7	47,2	
неизвестна	19	6,4	12	4,6	-27,1	
C61	1044	100,0	878	100,0	-15,9	
1	204	19,5	223	25,4	30,0	0,008
2	447	42,8	332	37,8	-11,7	
3	151	14,5	119	13,6	-6,3	
4	209	20,0	187	21,3	6,4	
неизвестна	33	3,2	17	1,9	-38,7	
C64	516	100,0	463	100,0	-10,3	
1	237	45,9	250	54,0	17,6	<0,0001
2	46	8,9	33	7,1	-20,0	
3	109	21,1	51	11,0	-47,9	
4	98	19,0	112	24,2	27,4	
неизвестна	26	5,0	17	3,7	-27,1	

Статистически значимые изменения в распределении по стадиям заболеваний во время пандемии COVID-19 были зафиксированы при раке легкого, шейки матки, тела матки, предстательной железы и почки. Наиболее заметное снижение доли больных I стадии произошло при раке легкого (с 14,8 % до 11,8 %, темп прироста -20,0 %), прямой кишки (с 20,9 % до 16,7 %, темп прироста -20,2 %) и шейки матки (с 53,2 % до 33,5 %, темп прироста -37,1 %). При раке предстательной железы и почки доля I стадии возросла на 30 % (с 19,5 % до 25,4 %) и 17,6 % (с 45,9 % до 54,0 %), соответственно.

Доля больных с IV стадией увеличивалась в 2020-21 гг. при восьми индексных ЗНО, особенно при раке почки (с 19,0 % до 24,2 %, темп прироста +27,4 %), раке шейки матки (с 7,8 % до 10,2 %, темп прироста +29,9 %, при этом доля III стадии возросла с 20,4 % до 36,7 %, темп прироста +79,8 %) и раке

яичников (с 13,4 % до 19,7 %, темп прироста +47,2 %). При раке тела матки доля больных с IV стадией осталась неизменной (прирост +6,6 %), но доля III стадии увеличилась вдвое, с 8,3 % до 16,2 %. Доля больных с неустановленной или неизвестной стадией оставалась низкой и стабильной.

Изменения в стадийной структуре заболеваний по возрастным группам (0–39, 40–65 и 65+ лет) представлены на рисунке 6.1.

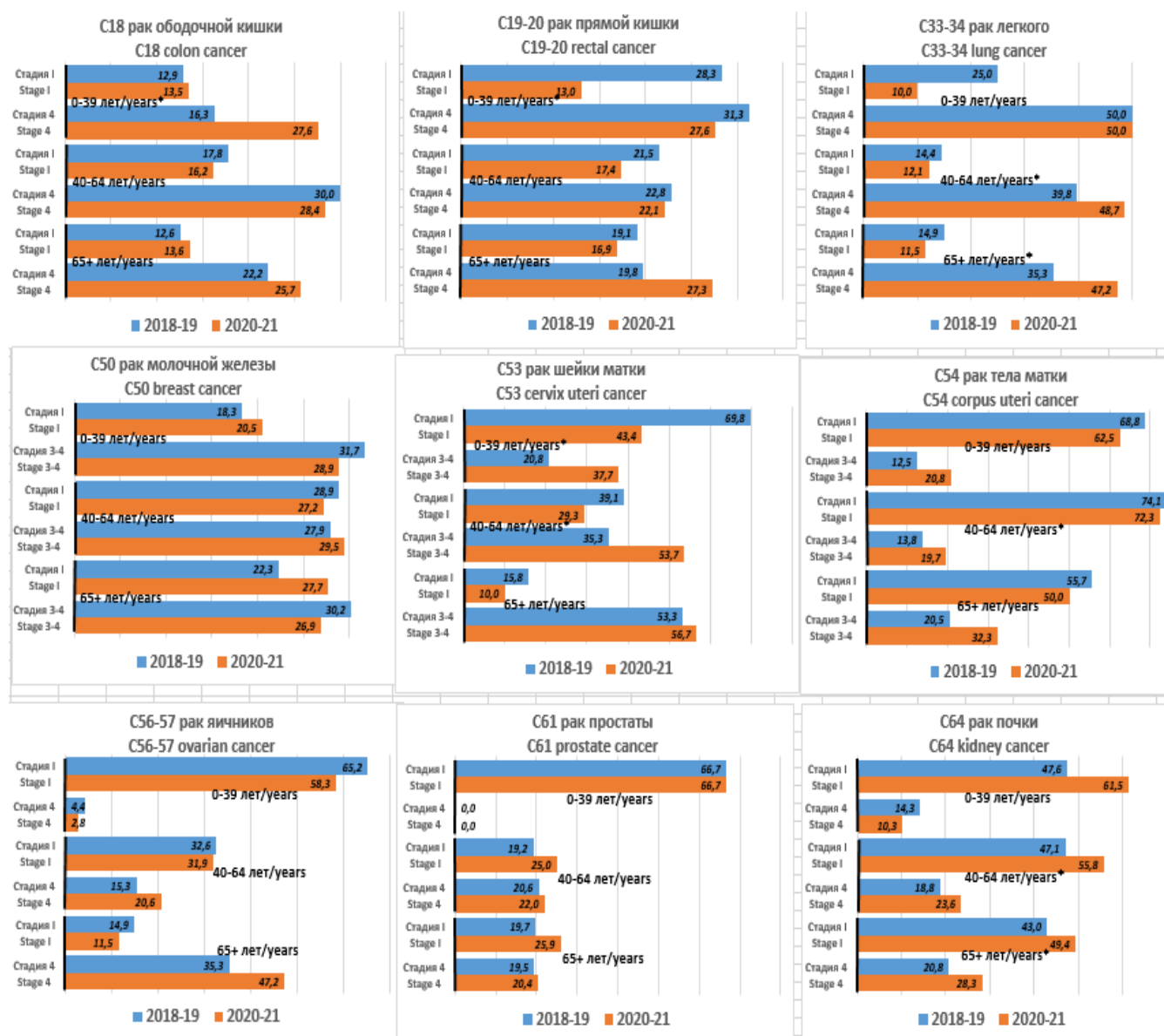


Рисунок 6.1 - Динамика доли 1 и 4 стадии при первичной диагностике иЗНО в период пандемии COVID-19 в 2020–21 гг. в сравнении с периодом 2018–2019 гг. в Архангельской области РФ. Для визуальных и ЗНО представлена динамика доли 3–4 стадии. Данные АОКР

Примечание - * отмечены статистически значимые на уровне $p < 0,05$ изменения

Статистически значимые неблагоприятные изменения в стадийной структуре ЗНО, проявляющиеся в снижении доли I стадии и увеличении доли распространенных опухолей, были зафиксированы в возрастных группах, охваченных скринингом при ДОГВН, в 2020–21 гг. по сравнению с предыдущими двумя годами для рака легкого, шейки матки и тела матки. В возрасте 40–64 года доля распространенных опухолей увеличилась при раке легкого (с 39,8 % до 48,7 %), шейки матки (с 35,3 % до 53,7 %) и тела матки (с 13,8 % до 19,7 %). В то же время доля I стадии при раке шейки матки снизилась с 69,8 % до 43,4 % в группе 0–39 лет и с 39,1 % до 29,3 % в группе 40–64 года.

В возрастной подгруппе до 40 лет при раке ободочной кишки наблюдалось значительное увеличение доли IV стадии (с 16,3 % до 27,6 %), а при раке прямой кишки – снижение доли I стадии (с 28,3 % до 13,0 %). В группе 65+ лет также произошло значительное ухудшение стадийной структуры при раке легкого, с уменьшением доли I стадии (с 14,9 % до 11,5 %) и увеличением доли IV стадии (с 35,3 % до 47,2 %).

При раке молочной железы, яичников и предстательной железы не было выявлено значительных изменений в распределении по стадиям между двумя периодами. Однако при раке почки доля I стадии увеличилась, особенно в возрастных группах 0–39 лет и 40–64 года, при этом также возросла доля вновь выявленных распространенных стадий.

6.2 Динамика показателей выживаемости при индексных злокачественных новообразованиях во время пандемии COVID-19

Всего для анализа динамики выживаемости в период пандемии COVID-19 было отобрано 12354 записи об одном из девяти иЗНО. Из них 892 случая были учтены посмертно, в связи с чем они были исключены из анализа. В окончательный анализ выживаемости было включено 11462 наблюдения. На момент начала анализа выживаемости погибли 3133 (27 %) из них (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 - Больные иЗНО в АО для анализа выживаемости в периоды 2018–19 гг. и 2020–21 гг. Данные АОКР

Топография МКБО-3	Всего в БД за период 2018–2021	Учтенных посмертно, n (%)	Взято в анализ выживаемости	Умерли иЗНО на момент анализа (из взятых в анализ), n (%)
C18	1821	153 (8%)	1668	566 (34%)
C19-20	1173	75 (6%)	1098	340 (31%)
C34	2314	321 (14%)	1993	1316 (66%)
C50	2089	45 (2%)	2044	201 (10%)
C53	696	11 (2%)	685	120 (18%)
C54	802	27 (3%)	775	106 (14%)
C56-57	558	34 (6%)	524	142 (27%)
C61	1922	110 (6%)	1812	175 (10%)
C64	979	116 (6%)	863	167 (19%)
Всего	12354	892 (7%)	11462	3133 (27%)

В целом, при всех иЗНО произошло снижение показателей одногодичной ОСВ (Рисунок 6.2).

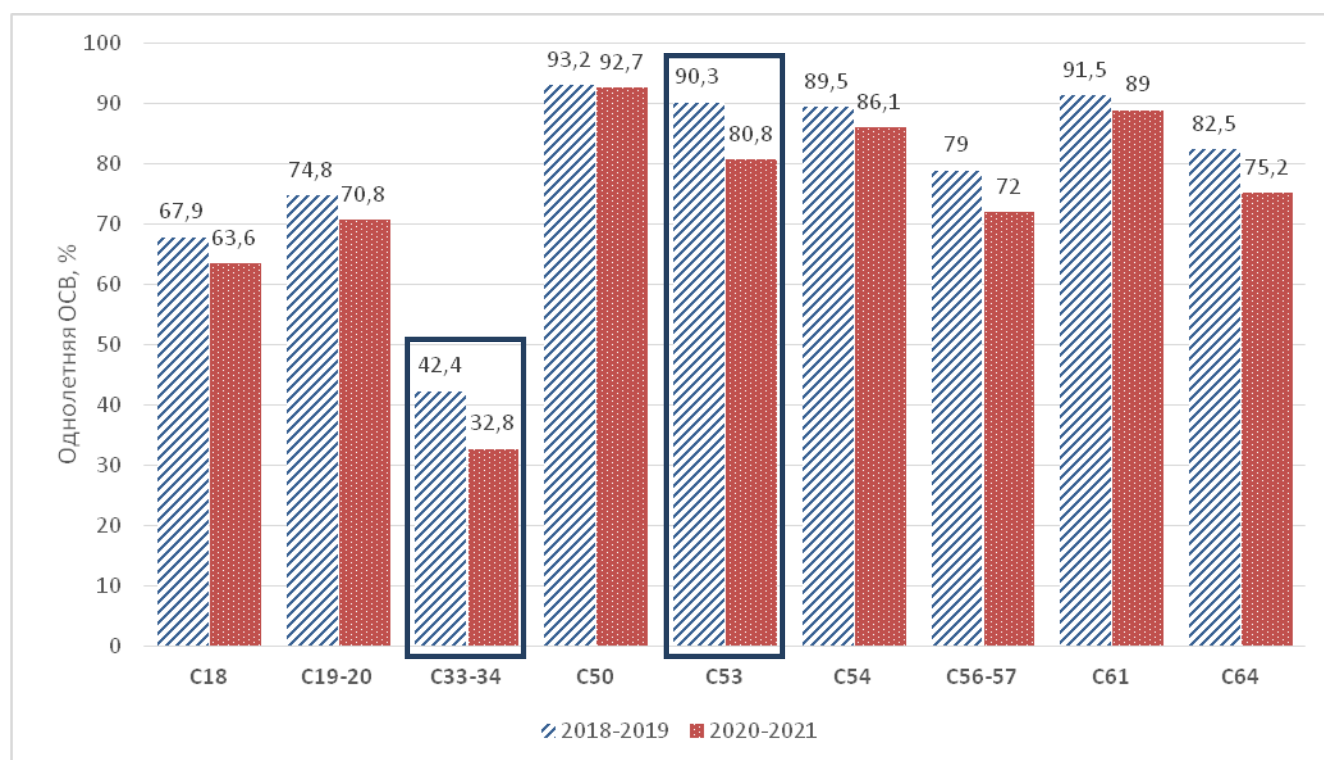


Рисунок 6.2 - Динамика показателей одногодичной опухолеспецифической выживаемости в периоды 2018–2019 и 2020–2021 гг. Данные АОКР. В боксах – статистически значимые различия

Статистически значимое снижение показателей ОСВ произошло при раке легкого (с 42,4 % до 32,8 %, $p = 0,0001$) и шейки матки (с 90,3 % до 80,8 %, $p = 0,02$). При раке ободочной кишки, прямой кишки, тела матки, яичников, предстательной железы, почки снижение показателей ОСВ на 2,5 % – 7,3 % не достигло статистической значимости. При раке молочной железы показатель ОСВ в период пандемии изменился несущественно.

Динамика показателей одногодичной ОВ представлена на рисунке 6.3.

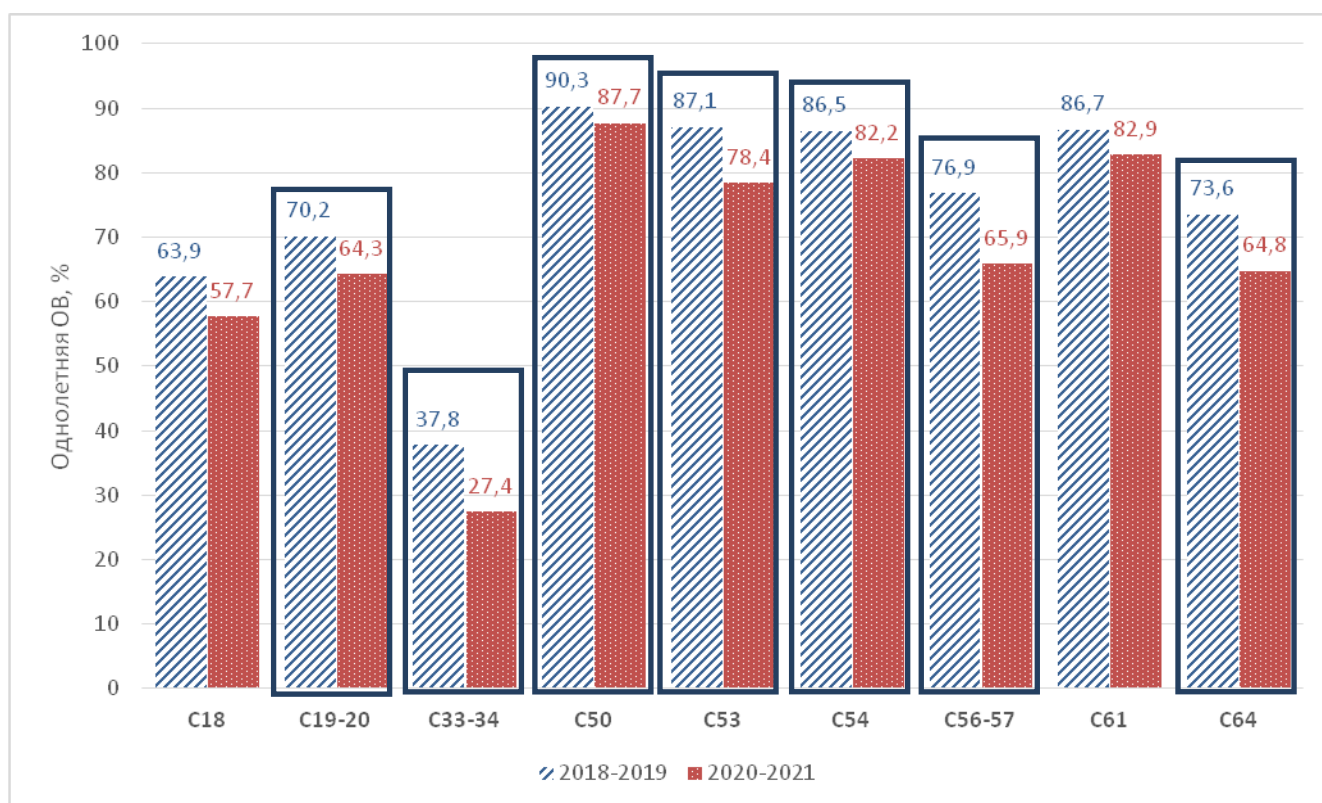


Рисунок 6.3 - Динамика показателей одногодичной общей выживаемости в периоды 2018–2019 и 2020–2021 гг. Данные АОКР. В боксах представлены статистически значимые различия

Показатели ОВ в период пандемии снижались при всех иЗНО на от 2,6 % при раке молочной железы до 11,0 % при раке яичников, различия статистически значимы при семи из девяти иЗНО. При этом статистически значимо изменилась структура смертности от других причин. От других причин в 2018–2019 гг. погибли 726 больных, в 2020–2021 гг. 445 больных иЗНО. Сравнительно с доковидным периодом, в период пандемии возросла в 1,5 раза доля смертей от

заболеваний легких и с 3 % до 9 % доля смертей от внешних причин, хи-квадрат (4) = 41,8, $p = 0,00001$ (Рисунок 6.4)

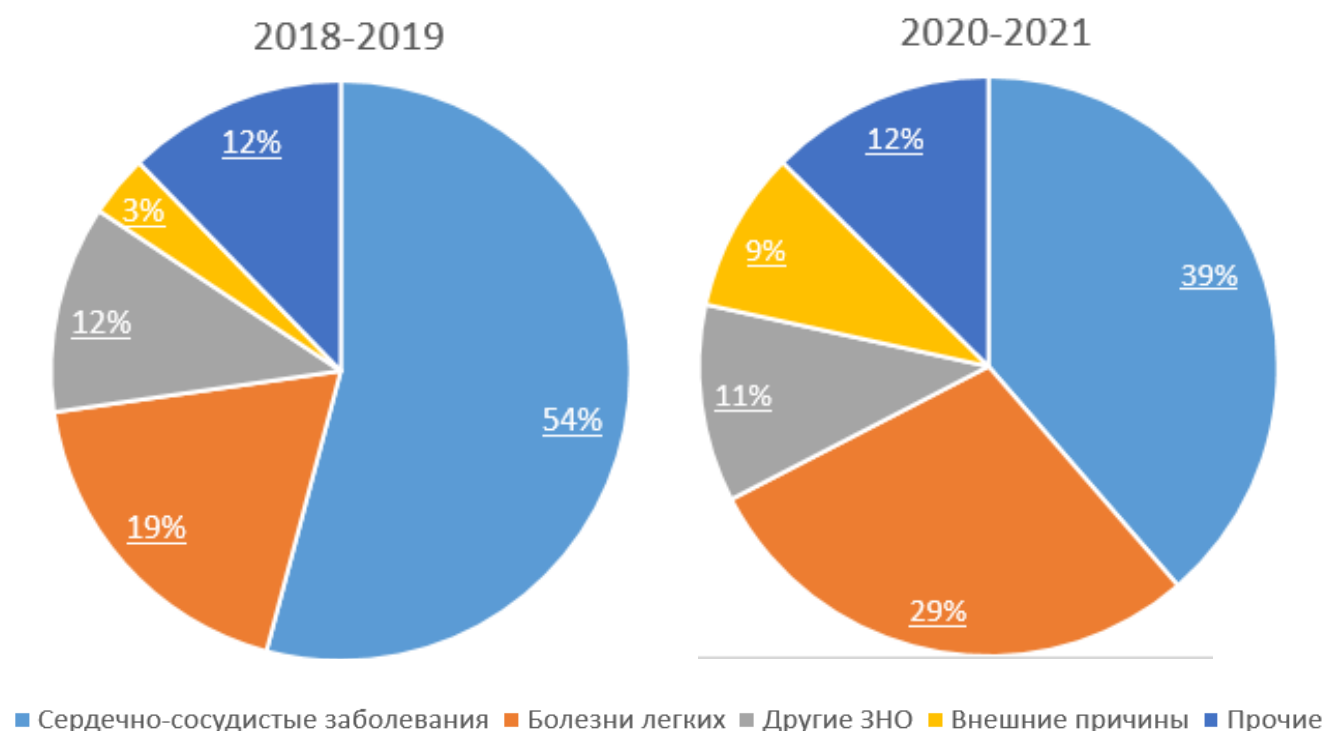


Рисунок 6.4 - Структура смертности от других причин при иЗНО в периоды 2018–2019 и 2020–2021 гг.

Среди иЗНО наиболее существенное возрастание доли смертей от болезней респираторной системы произошло у больных раком прямой кишки (с 21 % до 38 %, $p = 0,08$), легкого (с 11 % до 38 %, $p < 0,0001$), молочной железы (с 25 % до 32 %, $p = 0,009$), тела матки (с 11 % до 35 %, $p = 0,03$). При раке предстательной железы и почки доля смертей от заболеваний легких не увеличивалась.

Результаты регрессионного анализа ОВ и ОСВ представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4 - Результаты регрессионного анализа 1-годовой
опухолеспецифической выживаемости при иЗНО в сравнении периодов 2018–
2019 гг. и 2020–2021 гг. Данные АОКР

Топография МКБО–3	1–годовой показатель выживаемости, отношение рисков для периода 2020–2021 сравнительно с референтным периодом 2018–2019 (95%ДИ)		
	Модель 1. однофакторный	Модель 2. +поправка на стадию	Модель 3. многофакторный
Опухолеспецифическая выживаемость			
C18	1,05 (0,89–1,26)	1,08 (0,91–1,30)	1,26 (1,06–1,51)
C19–20	1,22 (0,96–1,54)	1,06 (0,84–1,35)	1,20 (0,95–1,52)
C33–34	1,24 (1,11–1,39)	1,17 (1,05–1,32)	1,12 (1,01–1,26)
C50	1,09 (0,79–1,52)	1,01 (0,73–1,41)	1,04 (0,75–1,45)
C53	1,60 (1,08–2,37)	1,15 (0,78–1,71)	1,19 (0,80–1,78)
C54	1,32 (0,88–1,98)	1,35 (0,89–2,05)	1,18 (0,78–1,81)
C56–57	1,26 (0,88–1,79)	1,18 (0,83–1,70)	1,28 (0,89–1,86)
C61	1,24 (1,10–1,76)	1,30 (1,02–1,65)	1,11 (0,79–1,53)
C64	1,23 (0,89–1,71)	1,04 (0,75–1,45)	1,37 (0,98–1,94)
Все иЗНО	1,15 (1,07–1,24)	1,10 (1,03–1,19)	1,16 (1,08–1,26)
Общая выживаемость			
C18	1,15 (0,98–1,34)	1,19 (1,01–1,39)	1,38 (1,17–1,62)
C19–20	1,29 (1,05–1,59)	1,15 (0,94–1,42)	1,32 (1,07–1,63)
C33–34	1,26 (1,14–1,40)	1,20 (1,08–1,34)	1,15 (1,03–1,28)
C50	1,33 (1,03–1,72)	1,26 (0,98–1,63)	1,25 (0,97–1,63)
C53	1,52 (1,07–2,16)	1,11 (0,78–1,58)	1,16 (0,81–1,66)
C54	1,44 (1,01–2,04)	1,38 (0,97–1,98)	1,21 (0,84–1,74)
C56–57	1,39 (1,00–1,93)	1,32 (0,95–1,84)	1,43 (1,02–2,01)
C61	1,40 (1,10–1,76)	1,30 (1,02–1,65)	1,32 (1,04–1,68)
C64	1,27 (0,96–1,69)	1,12 (0,84–1,49)	1,42 (1,06–1,91)
Все иЗНО	1,22 (1,14–1,31)	1,18 (1,10–1,26)	1,24 (1,16–1,33)

В период пандемии COVID-19 риск смерти от рака в течение первого года после установления иЗНО, сравнительно с ближайшим предыдущим периодом 2018–2019 гг., увеличился на 15 %, $p = 0,0002$. Поправка на стадию (влияние отмены диспансеризации) уменьшила отношение рисков до 1,10, $p < 0,0001$; в множественной регрессии, после поправки на все доступные в регистре факторы, ОР возвратилось к исходному значению, различия между периодами статистически значимы, $p < 0,0001$. Среди отдельных иЗНО значимое увеличение

риска смерти от рака в период пандемии произошло при раке легкого ($OR = 1,24$, $p = 0,0002$) и раке шейки матки ($OR = 1,60$, $p = 0,02$). Поправка на стадию оставила значимыми различия для рака легкого, в множественной регрессии риск смерти от иЗНО был достоверно выше при раке ободочной кишки и легкого.

Риск смерти от любой причины при иЗНО в период пандемии был выше, чем в предыдущий период, на 15–52 %, причем при семи из девяти иЗНО статистически значимо. Поправка на стадию оставила значимым более высокий риск смерти при раке ободочной кишки, легкого и предстательной железы. Пандемия COVID-19 осталась независимым фактором неблагоприятного прогноза в множественной регрессии при всех иЗНО, за исключением рака молочной железы, шейки и тела матки.

Таким образом, пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на первичную диагностику и результаты лечения при индексных ЗНО. По сравнению с периодом полной доступности ДОГВН, число новых случаев новообразований уменьшилось на 3–35 %, что привело к снижению заболеваемости: на 2–34 % по «грубым» показателям и на 3–37 % по стандартизованным по возрасту показателям. При всех вновь выявленных иЗНО, за исключением рака молочной железы, предстательной железы и почки, наблюдалось снижение доли I стадии и увеличение доли III–IV стадии. Это привело к значительному уменьшению одногодичной общей выживаемости (ОСВ) на 10 % при раке легкого и шейки матки, а также снижению одногодичной общей выживаемости на 3–10 % при семи из девяти ЗНО. Для большинства ЗНО влияние неблагоприятных изменений в стадийной структуре на ухудшение показателей ОСВ и ОВ было существенным. Требуется дальнейшее исследование выживаемости в более отдаленные сроки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем диссертационном исследовании была предпринята попытка комплексно оценить эффект введения диспансеризации отдельных групп взрослого населения как метода скрининга онкологических заболеваний на основе данных популяционных канцер-регистров Северо-Запада России с углубленным анализом динамики заболеваемости, доли I стадии, смертности и выживаемости по данным Архангельского областного канцер-регистра.

Мы предположили, что внедрение ДОГВН приведет к увеличению заболеваемости, доли ранних стадий и выживаемости для заболеваний, подлежащих скринингу на первом этапе, а смертность уменьшится за счет раннего выявления клинически невыраженных и потенциально излечимых опухолей.

В качестве индексных новообразований (иЗНО) были выбраны рак ободочной кишки (C18), ректосигмоидного соединения, прямой кишки (C19, C20-21), трахеи, бронхов и легкого (C33, C34), молочной железы (C50), шейки матки (C53), тела матки (C54), яичников (C56, C57), предстательной железы (C61), почки (C64), для которых раннее выявление является частью первого этапа ДОГВН. Мы сравнили значения грубых и стандартизованных по возрасту (мировой стандарт ВОЗ 2000) показателей заболеваемости, смертности, доли I стадии и опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) до и после введения ДОГВН.

Для оценки воздействия ДОГВН на эти показатели использовался сегментированный анализ с помощью программы Joinpoint Regression Program Version 4.7.0.0, NCI, USA, что позволило выявить линейные тренды, их статистическую значимость и точки смены трендов (joinpoints). Положительным воздействием ДОГВН считалось изменение тренда заболеваемости в период с 2012 по 2014 гг., а смертности — с 2014 по 2017 гг.

Одно- и пятилетнюю ОСВ рассчитывали методами lifetable и Kaplan-Meier, а различия между периодами оценивали с помощью лог-рангового метода. Все

показатели выживаемости представлены с 95 % доверительными интервалами. Для выявления причин различий в выживаемости использовался регрессионный анализ Кокса, в который вводились переменные «стадия» и «вид лечения», что позволило оценить влияние улучшений в ранней диагностике и лечении. Независимые факторы прогноза выживаемости определялись в многовариантной модели Соx с учетом факторов «пол», «возраст», «место жительства», «топография» и «морфология». Статистическая значимость различий определена на уровне $p < 0,05$.

На первом этапе исследования был проведен популяционный анализ динамических рядов заболеваемости и доли I стадии при ЗНО, по которым проводились скрининговые тесты в рамках первого этапа ДОГВН в Архангельской области [39]. Эти тесты имеют значительные отличия от аналогичных программ в других странах, и в случае некоторых ЗНО, включенных в программу, на данный момент отсутствуют доказательства эффективности скрининга.

В ходе эпидемиологического анализа установлено, что после введения ДОГВН, был зафиксирован рост ежегодного числа случаев иЗНО и увеличение «грубого» показателя заболеваемости при всех индексных ЗНО, а также стандартизованного показателя заболеваемости (за исключением рака легкого). Стандартизованная по возрасту заболеваемость за период 2013–2018 годов значительно возросла при раке ободочной и прямой кишки, молочной железы, шейки матки, предстательной железы и почки. Однако этот рост был монотонным для большинства видов рака, с изломом линейного тренда стандартизованной заболеваемости только при раке предстательной железы (с 2012 года). Точки излома возрастающего тренда доли I стадии при раке молочной железы, шейки матки и предстательной железы были зафиксированы в 2011–2014 годах, что также можно связать с введением ДОГВН. Для рака прямой кишки и почки такие точки излома наблюдаются значительно раньше введения ДОГВН (в 2010 и 2007 годах), поэтому увеличение ранних стадий для этих заболеваний следует

связывать с диспансеризацией с осторожностью. Для отдельных ЗНО результаты исследования можно интерпретировать следующим образом:

Рак ободочной и прямой кишки. В большинстве стран фекальный иммунохимический тест является основным методом для скрининга колоректального рака [121, 122]. Несмотря на это, тренды заболеваемости и доли I стадии не изменились после введения ДОГВН, что может быть связано с редкостью проведения тестов (раз в три года до 2019 года), что не согласуется с лучшими примерами мировой практики [137, 159]. Внесение изменений в пороговые значения теста и увеличение частоты обследований могут повысить чувствительность метода [104].

Рак легкого. Флюорография на первом этапе ДОГВН не привела к улучшению ранней диагностики рака легкого, о неэффективности этого подхода в снижении смертности также однозначно свидетельствует мировой опыт, включающий отдельные рандомизированные исследования и метаанализы [155, 164]. Более эффективным методом является низкодозная КТ, что подтверждается результатами крупных исследований в США и Европе [61, 91]. В связи с этим необходимо пересмотреть использование флюорографии в России и рассмотреть возможность внедрения низкодозной КТ, как метода скрининга.

Рак молочной железы. В нашем исследовании, после внедрения маммографии, как метода скрининга рака молочной железы для женщин старше 39 лет в рамках ДОГВН, увеличилась заболеваемость и доля ранних стадий, что может свидетельствовать о ее положительном эффекте [139, 167]. Однако пропорция ранних опухолей в России после внедрения диспансеризации ниже, чем в странах с более длительно существующими программами скрининга [157, 109], это может быть связано с тем, что до 2019 г. межскрининговые интервалы в популяции скрининга были значительно больше, чем в большинстве других стран [128]. Введенные изменения в ДОГВН [39] (проведение маммографии раз в два года) могут привести к дальнейшему увеличению доли ранних стадий. Другим объяснением недостаточной эффективности скрининга в рамках диспансеризации

может быть то, что эти исследования проводятся не в отдельных скрининговых центрах, как, например, в Финляндии или Норвегии, а в аккредитованных поликлиниках.

Рак шейки матки. Скрининг рака шейки матки показал положительные результаты, включая рост доли I стадии после 2013 года. Важным отражением положительных сдвигов в ранней диагностике рака шейки матки также является увеличение доли неинвазивных опухолей с 8 % в 2000 г. до 38 % в 2016 г. Рак шейки матки *in situ* является практически 100 % - излечимым заболеванием при условии надлежащего и своевременного лечения. В других странах также наблюдается снижение доли инвазивных опухолей среди вновь выявленных после введения национальных программ скрининга [143, 151]. Наши результаты подтверждаются и отечественными данными [146].

Рак тела матки и рак яичников. Ультразвуковое исследование для выявления ранних форм этих заболеваний не продемонстрировало изменений тренда доли I стадии, что свидетельствует о низкой чувствительности метода в выявлении ранних форм этих ЗНО органов репродуктивной системы. С 2018 года УЗИ органов малого таза больше не применяется в рамках ДОГВН. В мировой практике также нет доказательств эффективности этого подхода в ранней диагностике [124, 153].

Рак предстательной железы. Определение ПСА в сыворотке крови раз в три года с 51 года привело к увеличению заболеваемости и доли I стадии, что можно считать откликом на внедрение диспансеризации. Однако эффективность ПСА теста в роли скрининга требует дальнейших оценок, учитывая возможные случаи гипердиагностики [184]. В развитых странах ПСА скрининг может приводить к воспроизводимому снижению показателей смертности [171].

Рак почки. Прирост заболеваемости и доли I стадии с 2000 по 2018 год, несмотря на внедрение УЗИ забрюшинного пространства в рамках ДОГВН, скорее всего, обусловлен оппортунистическим скринингом и доступностью визуализирующих методов. Эти изменения не обязательно ведут к снижению смертности [193].

Эффективность скрининга можно надежно оценить только в рамках рандомизированного исследования. Экологические исследования, использующие данные раковых регистров, не предоставляют подробной информации о заболеваемости среди пациентов, прошедших или не прошедших скрининг, и не учитывают другие факторы риска ЗНО, кроме возраста [76, 140]. Тем не менее, цель нашего исследования заключалась в оценке динамики заболеваемости и доли I стадии, что позволило проверить чувствительность скрининговых тестов для выявления ранних форм ЗНО на основе данных ракового регистра.

Одним из ограничений исследования является нестабильность эпидемиологических данных по сравнительно редким заболеваниям, таким как рак прямой кишки, шейки матки, тела матки, яичников и почки. Небольшие изменения в числе выявляемых случаев в популяции Архангельской области (около 1 млн человек) могут приводить к значительным колебаниям отдельных показателей заболеваемости. Однако метод сегментированной регрессии, использованный в исследовании, не чувствителен к таким вариациям, а учитывает общую тенденцию.

Кроме того, увеличение доли I стадии рака в рамках скрининговой программы не всегда приводит к снижению смертности из-за эффекта гипердиагностики. Этот эффект заключается в выявлении несмертельных, медленно прогрессирующих форм рака, лечение которых может быть более рискованным, чем просто наблюдение. Эффект гипердиагностики был описан при скрининге рака предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы и почки [95, 173, 187, 193]. Поэтому необходимо дополнительно анализировать показатели смертности и выживаемости для ЗНО, в которых был зарегистрирован этот эффект.

На втором этапе анализа, при анализе смертности, в соответствии с гипотезой исследования, мы ожидали ее снижения за счет ранее выявленного перераспределения стадийного распределения в пользу потенциально излечимых ранних стадий. В целом, анализ не выявил достоверного снижения стандартизованных по возрасту показателей смертности от иЗНО, за

исключением смертности от рака легкого у мужчин. Более того, в 2013–2019 гг. стандартизованный по возрасту показатель смертности повышался при раке лёгкого у женщин и раке предстательной железы у мужчин. Сегментированный анализ временных рядов смертности не показал значимых изменений трендов, хотя статистически незначимое снижение смертности отмечено у мужчин при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения с 2017 г. на 17 % в год, а также в женской популяции 30-69 лет (трудоспособный возраст) от рака шейки матки в 2015-2019 гг. на 19 % в год, что может быть следствием мероприятий в рамках ДОГВН.

Необходимо подчеркнуть, что повышение смертности от ЗНО далеко не всегда является отражением низкой эффективности организации противораковой борьбы и ранней диагностики. Этот показатель растет вместе с повышением ожидаемой продолжительности жизни населения и, вследствие этого, увеличения доли пожилых. Возраст является самым мощным фактором риска ЗНО: после 40 лет он увеличивается в 3–10 раз каждые 10 лет [24]. По этой причине, помимо грубых показателей смертности, мы анализировали стандартизованные по возрасту, нивелирующие влияние этого фактора. Тем не менее, даже стандартизованные показатели смертности после введения ДОГВН не снижались.

Можно предположить, что снижение смертности от иЗНО в период с 2013 по 2019 гг. не произошло из-за роста заболеваемости. Для многих опухолей, особенно тех, которые сопровождаются высокой летальностью, смертность и заболеваемость часто изменяются параллельно, и рост заболеваемости может нивелировать положительные результаты в диагностике и лечении рака. На первом этапе анализа было зафиксировано достоверное увеличение стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости после введения ДОГВН для всех индексных ЗНО, за исключением рака легкого. Для рака предстательной железы этот показатель увеличился на 57 % [9]. В то же время увеличение доли ЗНО на первой стадии, что могло бы привести к снижению смертности, было зарегистрировано только для четырех из девяти видов ЗНО, и составило 26–47 %.

Проведенный нами анализ динамики индекса достоверности учета (отношения числа смертей к числу вновь выявленных случаев) подтверждает это: при семи из девяти иЗНО в анализируемый период наблюдалось снижение ИДУ. Наиболее значимым оно было при раке ободочной кишки (с 0,71 в 2006 г. до 0,47 в 2019 г.), раке прямой кишки (с 0,67 до 0,40), раке шейки матки (с 0,67 до 0,24), раке предстательной железы (с 0,50 до 0,18). Только при раке легкого и раке яичников показатель ИДУ оставался неизменным. Но необходимо помнить, что этот показатель используется МАИР главным образом для сравнения уровней летальности ЗНО и при отдельных ЗНО между различными регионами [70]. На уровни ИДУ в очень большой степени могут также влиять доступ качественным диагностике и лечению [71].

Аналогичные примеры изменения динамики смертности, не полностью связанной с организацией ранней диагностики и лечения рака, были описаны ранее. Например, в Англии с 1980 по 2009 гг. смертность от рака легкого среди мужчин снизилась в 2,5 раза, а среди женщин оставалась стабильной. Это происходило главным образом из-за того, что снижение потребления табака привело к значительному снижению заболеваемости среди мужчин, более подверженных курению, в то время как у женщин заболеваемость даже увеличивалась [93].

Следует также учитывать, что изменения в уровне смертности после внедрения национальных программ скрининга или первичной профилактики всегда проявляются с задержкой. Например, среди женщин, умерших от рака молочной железы в Англии в 2009 году, только 40 % были диагностированы в последние пять лет [93]. Смертность от рака легкого у мужчин в США начала снижаться только с 1982 года, более чем через 20 лет после принятия антитабачных законов, что привело к снижению потребления табака [160]. Недостаточно продолжительный период наблюдения после внедрения ДОГВН, безусловно, повлиял на результаты анализа динамики смертности, который в целом показал тенденции к снижению.

Важно отметить, что, будучи масштабным национальным проектом, диспансеризация требовала времени для оптимизации, что видно даже по изменениям в перечне и цикличности применения диагностических тестов в рамках различных приказов. Например, тест на ПСА сначала предлагался всем мужчинам старше 51 года, затем в 2015–2017 годах был отменен, а с 2019 года его начали проводить с 45 лет раз в шесть лет. УЗИ органов брюшной полости и малого таза, которое использовалось для ранней диагностики рака тела матки, яичников и почки (несмотря на отсутствие доказательной базы эффективности этого подхода в качестве скрининга), было отменено с 2018 года. Также менялась периодичность тестов для выявления колоректального рака и рака молочной железы [39].

Из-за указанных факторов в будущем, вероятно, потребуется проведение дополнительных анализов динамики смертности, которые могут продемонстрировать ее снижение. По крайней мере, для ЗНО ободочной и прямой кишки, шейки и тела матки, почки в последние четыре года анализа (2016–2019 гг.) наблюдалась устойчивая тенденция к снижению опухолеспецифической смертности. В популяционной группе 30–69 лет при раке шейки матки тренд на снижение смертности на 19 % в год был близок к достоверному, $p = 0,06$.

Кроме того, тренды смертности от рака могут изменяться в зависимости от международных различий в точности установления причины смерти, а также в методах отбора и кодирования основной причины смерти, особенно среди пожилых пациентов. Именно по этой причине был проведен анализ смертности от всех причин среди пациентов с индексными ЗНО. Этот анализ, возможный только в рамках популяционного регистрового исследования, показал высокий уровень смертности от причин, не связанных с ЗНО, во всех нозологиях, особенно выраженный при раке шейки и тела матки, а также предстательной железы, где дополнительный эсцесс смертности составил 45 %. Очевидно, такой высокий риск смерти от причин, не связанных непосредственно с ЗНО, нельзя объяснить ошибками в установлении причины смерти или недооценкой смертности от осложнений лечения.

Недавний анализ причин смерти онкологических больных в США, основанный на данных SEER [189], показал, что причины смерти, не связанные с иЗНО, составляют в среднем более 50 % и являются наиболее частыми у пациентов с раком ободочной и прямой кишки, мочевого пузыря, почек, эндометрия, молочной железы, простаты и яичек. При этом 40 % таких случаев смерти были связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вторыми по частоте причинами смерти у больных с индексными ЗНО оказались вторые злокачественные опухоли. Самый высокий относительный риск смерти от причин, не связанных с ЗНО, наблюдался у онкологических больных, связанных с небактериальными инфекциями, особенно среди пациентов младше 50 лет (например, при лимфомах — более чем в 1000 раз, $p < 0,001$). Наибольший риск неонкологической смерти был чаще всего в течение первого года после диагностики рака (от 10 до 10,000, $p < 0,001$). Больные раком предстательной железы имели высокий риск смерти от болезни Альцгеймера, а пациенты с раком яичка — от самоубийства.

Таким образом, анализ смертности на основе данных канцер-регистров открывает новые возможности. Его преимущество заключается в возможности отсроченной оценки показателей, что позволяет получить более точные данные по сравнению с официальной отчетностью. Популяционные раковые регистры содержат коды причин смерти каждого зарегистрированного больного, что позволяет вычислить как опухолеспецифическую, так и общую смертность с учетом всех причин. Выявленный в исследовании избыточный уровень смертности среди больных индексными ЗНО от других заболеваний значительно превышает популяционный риск в группах аналогичного возраста. Социальная и медицинская значимость такого анализа очевидна, поскольку он помогает выявить ЗНО, для которых необходим более интенсивный скрининг вторичных опухолей, а также определить группы пациентов с повышенным риском неонкологической смертности, что открывает путь для разработки профилактических программ.

Наш анализ смертности имеет несколько значительных ограничений, которые могли повлиять на полученные отрицательные результаты (отсутствие снижения смертности после внедрения скрининга). Во-первых, поскольку исследование носит когортный характер и отслеживает исходы пациентов с момента внесения данных в канцер-регистр, существует риск неполного учета случаев смерти на начальном этапе наблюдения, особенно при опухолях с низкой летальностью (так называемый, эффект когорты), что может привести к занижению уровня смертности. Однако АОКР имеет полные данные о заболеваемости ЗНО с 2000 года, и ретроспективно в базу данных были внесены записи о случаях заболевания, зарегистрированных до этого года. Смертность в исследовании оценивалась с 2006 года, что минимизирует вероятность влияния эффекта когорты.

Другим ограничением является относительно низкая статистическая мощность. Численность населения Архангельской области в период исследования с 2006 по 2019 годы уменьшалась с 1,29 до 1,14 млн человек, что делает показатели смертности, особенно по редко встречающимся опухолям, нестабильными. Для большинства индексных ЗНО наблюдались значительные колебания грубых и стандартизованных по возрасту показателей смертности по годам, а также существенная нестабильность этих показателей в разных возрастных подгруппах и среди мужчин и женщин. Однако метод сегментированной регрессии, использованный для оценки трендов, нечувствителен к таким вариациям и учитывает общую тенденцию, что снижает влияние низкой статистической мощности.

Таким образом, на втором этапе эпидемиологического анализа нам не удалось выявить статистически значимого снижения как грубого, так и стандартизованного по возрасту показателя смертности среди большинства индексных ЗНО в период после введения ДОГВН ни в популяции Архангельской области, ни в целом по Северо-Западному федеральному округу. Статистически незначимое снижение смертности отмечено у мужчин при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения с 2017 г. на 17 % в год, а также в женской

популяции 30–69 лет (трудоспособный возраст) от рака шейки матки в 2015–2019 гг. на 19 % в год, что может быть следствием мероприятий в рамках ДОГВН. Тренды смертности мужского населения 15–59 лет и женского населения 15–54 года достоверно не менялись, вероятно, в связи с низкой мощностью анализа.

Поскольку показатель смертности зависит от изменений заболеваемости, которая в этот период также возрастала, а также имеет отсроченный эффект, окончательная оценка эффективности диспансеризации как скрининга является затруднительной. Для комплексной эпидемиологической оценки влияния ДОГВН необходимо также учитывать анализ выживаемости. В отличие от показателя смертности, показатель выживаемости менее подвержен изменениям заболеваемости и, соответственно, в гораздо большей степени отражает качество организации диагностики и лечения рака.

Поэтому на *третьем* этапе комплексной эпидемиологической оценки эффективности ДОГВН как метода скрининга злокачественных новообразований был проведен анализ показателей опухолеспецифической выживаемости по всем рассмотренным индексным ЗНО и зафиксировано ее улучшение при всех иЗНО.

С учетом того, что введение ДОГВН в Архангельской области и в России в целом совпало по времени с рядом других значимых улучшений в онкологической помощи, таких как обновление диагностической базы диспансеров, ввод в эксплуатацию новых аппаратов для лучевой терапии, внедрение более эффективных схем лекарственного лечения новообразований [42, 46], а также улучшение анестезиологической помощи, важно было определить, насколько эти положительные изменения в выживаемости можно связать именно с эффектом ДОГВН как метода скрининга. Поскольку ожидаемым результатом скрининга является увеличение доли потенциально излечимых ранних стадий, не проявляющихся клинически, корректировка этого фактора в регрессионной модели Сох должна была привести к снижению отношения рисков смерти между различными периодами. В нашем исследовании такой эффект был выявлен лишь для рака молочной железы, прямой и ободочной кишки и почки.

В рамках ДОГВН скрининг рака молочной железы и колоректального рака проводится с использованием рентгеновской маммографии и иммунохимического анализа кала на скрытую кровь, соответственно [39]. Эти методы скрининга известны своей эффективностью, позволяющей повысить выживаемость и снизить смертность от данных ЗНО [68, 94, 159]. Несмотря на то, что методы диагностики на первом (скрининговом) этапе ДОГВН не являются полностью эквивалентными традиционно рекомендованным мировым сообществом [9], можно утверждать, что в рамках диспансеризации они выполняют функцию скрининга.

Следует обратить внимание на значительное сближение рисков смерти между анализируемыми периодами при раке почки после коррекции на стадию – с 0,75 (0,66–0,87) до 0,91 (0,79–1,04). Это указывает на то, что снижение риска смерти от этого заболевания после 2012 года на 64% можно объяснить улучшением распределения по стадиям. На первом этапе анализа было зафиксировано увеличение доли первой стадии при раке почки с 15 % в 2007 году до 48 % в 2019 году [9], что, вероятно, свидетельствует о значительном влиянии оппортунистического скрининга на диагностику этого заболевания. Учитывая, что ультразвуковое исследование забрюшинного пространства в рамках ДОГВН было рекомендовано раз в шесть лет для людей старше 39 лет только в период с 2013 по 2017 годы [36, 37], его возвращение на первый этап диспансеризации может повысить доступность и улучшить раннюю диагностику рака почки. Несмотря на то, что эксперты считают популяционный ультразвуковой скрининг рака почки перспективным, его эффективность еще требует доказательств [148].

Также следует отметить, что при колоректальном раке и раке молочной железы коррективировка на стадию не привела к значимым изменениям в риске смерти, что указывает на наличие других факторов, влияющих на улучшение выживаемости при этих опухолях. Одним из таких факторов является улучшение доступа к эффективному лечению. Коррекция на переменную «лечение», в которой был закодирован, в том числе, сам факт проведения специализированного лечения, привела к нивелированию различия в риске смерти

между периодами, в значительной степени, из-за того, что в период после внедрения ДОГВН значительно возросла доля пациентов, получавших специализированное лечение. Более того, даже одинаково закодированные методы лечения, применяемые в более поздний период, могли стать более эффективными благодаря внедрению новых химиопрепаратов или методов радиотерапии. В дальнейшем потребуются провести отдельный популяционный анализ для оценки влияния этих изменений на выживаемость.

Подход, аналогичный использованному нами в популяционном анализе выживаемости при ЗНО, был применен и в других исследованиях. Например, van Abbema и соавт. на двух когортах больных с раком молочной железы и колоректальным раком I–III стадии показали, что 5-летняя относительная выживаемость после введения новых схем адъювантной химиотерапии увеличивалась у всех больных колоректальным раком и у пациентов с раком молочной железы в возрасте до 75 лет [175]. В другом исследовании Saadatmand и соавт. установили, что относительная выживаемость больных раком молочной железы в 2006–2012 гг. значительно возросла по сравнению с периодом 1999–2005 гг. при всех стадиях. Опухоли, диагностированные в поздний период, были меньше по размеру, реже метастазировали в лимфатические узлы и чаще отличались лучшей дифференцировкой по сравнению с теми, которые были установлены до введения ДОГВН. Однако в многомерном анализе Сох как стадия заболевания, так и метод лечения оказали сопоставимое влияние на прогноз выживаемости. Авторы делают вывод, что стадия опухоли при первичной диагностике рака молочной железы по-прежнему существенно влияет на общую выживаемость, несмотря на достижения эффективной системной терапии. Ранняя диагностика рака молочной железы остается критически важной [149].

Одним из значительных преимуществ нашего анализа является использование данных всей популяции больных с установленными диагнозами иЗНО за 2006–2019 гг., что составило почти 35 тыс. записей о пациентах. Этот подход, благодаря высокой статистической мощности, позволяет выявлять тренды, которые не всегда заметны в исследованиях с меньшим числом

наблюдений. Показатели выживаемости в популяционном анализе обычно ниже, чем в клинических исследованиях [93], но он предоставляет возможность оценить общую организацию онкологической помощи, а степень различия в этих оценках служит индикатором доступности эффективных методов диагностики и лечения для всего населения.

Ограничением популяционного анализа является невозможность учета ряда клинических факторов, таких как молекулярно-биологические характеристики опухолей, данные о состоянии пациентов и детали лечения, которые могут влиять на прогноз. Поэтому коррекция на все доступные факторы не привела к нивелированию прогноза выживаемости при раке прямой кишки, яичников, предстательной железы и почки, он оставался значимо более благоприятным в период 2013–2019 гг. Более подробный анализ возможен в рамках популяционного исследования высокого разрешения, которое в настоящее время осуществляется авторским коллективом для рака молочной железы, яичников и шейки матки.

В нашем анализе в качестве измерения была использована опухолеспецифическая выживаемость, что логично, поскольку АОКР располагает данными о дате и причине смерти онкологических больных. Однако, как показывает практика других стран, коды причин смерти могут быть ошибочными или изменяться в зависимости от текущей ситуации, что делает расчет относительной выживаемости более предпочтительным. Это измерение не требует данных о причинах смерти, и большинство исследователей отдают предпочтение этому методу [23, 93]. Мы также планируем исследование, сравнивающее показатели относительной и опухолеспецифической выживаемости в когортах больных с иЗНО, и уже провели предварительный анализ на модели рака ободочной кишки.

В целом показатели в рассчитанной методом Pohar модели все показатели выживаемости были выше таковых при расчете ОСВ на 3–5 % как по показателям одногодичной, так и пятилетней выживаемости. Причем это прослеживалось не только на общей популяции больных, но и подгруппах при разделении по полу и

месту жительства. Это может свидетельствовать о наклонности определять причину любой смерти онкологических больных в российской системе здравоохранения прогрессированием онкологического заболевания. Необходим дальнейший анализ корректности определения причин смерти онкологических больных, как в рамках популяционных исследований, так и в рамках аудитов.

Анализ выживаемости выявил несколько независимых факторов, оказавших влияние на прогноз. Но важно при этом и то, что после коррекции на все доступные факторы при иЗНО ободочной кишки, яичников и предстательной железы остались статистически значимыми различия в пользу позднего анализируемого периода 2013–2019 гг. Это свидетельствует о наличии неучтенных факторов, улучшивших показатели выживаемости, к которым можно в первую очередь отнести положительные сдвиги в диагностике и лечении ЗНО, не представленные в базе данных регистра.

Помимо показавших свое прогностическое влияние при всех иЗНО стадии и метода лечения, независимыми предикторами ОСВ в множественной модели оказались пол (при всех иЗНО кроме рака ободочной кишки), возраст (все иЗНО, кроме рака предстательной железы), топография опухоли (все иЗНО, кроме рака молочной железы и яичников). По-видимому, женский пол ассоциирован с гормонально-генетическим статусом, защищающим от прогрессирования рака; наши данные согласуются с результатами других авторов [99, 123, 144]. В отличие от данных ряда клинических [69, 117] и даже популяционных [82, 191] исследований, в нашем исследовании была выявлена ассоциация неблагоприятного прогноза с пожилым возрастом больных раком молочной железы и тела матки. По всей видимости, это может быть связано с ограничением доступа пожилых больных к эффективному лечению в России. Косвенным свидетельством в пользу этого предположения является большая доля больных этого возраста, выявленных в распространенных III-IV стадиях, по сравнению с более молодыми пациентками с РМЖ. При колоректальном раке [84], раке легкого [168], яичников [80], предстательной железы [150], почек [120] данные

популяционных исследований в целом свидетельствуют об ухудшении прогноза выживаемости у пожилых больных, как и в нашем исследовании.

Еще одним важным фактором прогноза, доступным только в рамках популяционного эпидемиологического анализа, является место жительства. Больные иЗНО, проживающие в сельской местности, как правило, ограничены в средствах и к тому же дистанционированы от мест оказания квалифицированной медицинской помощи. В нашем исследовании проживание в сельской местности было ассоциировано с ухудшением прогноза выживаемости при раке прямой кишки, молочной железы, шейки матки и предстательной железы. Такой эффект довольно часто наблюдается в странах с низким и средним уровнем экономического развития [78], и пропадает при улучшении доступа к медицинским услугам в развитых странах [62].

Дополнительный анализ показателей заболеваемости и выживаемости проведен для периода пандемии COVID-19. Пандемия COVID–19 оказала существенное влияние на первичную диагностику и исходы лечения при индексных ЗНО. По сравнению с периодом полной доступности ДОГВН, количество вновь выявленных новообразований сократилось на 3–35 %, что привело к снижению «грубых» показателей заболеваемости на 2–34 % и стандартизованных по возрасту показателей на 3–37 %. При всех вновь выявленных иЗНО, за исключением рака молочной железы, предстательной железы и почки, наблюдалось снижение доли 1 стадии и увеличение доли 3–4 стадии.

Приостановка скрининга в рамках ДОГВН [47] очевидно стала главной причиной значительного снижения числа выявленных случаев рака шейки матки, что связано с катастрофическим уменьшением доли доклинических стадий. В возрастной группе до 40 лет их доля сократилась почти вдвое. Подобные изменения, вызванные ограничениями скрининга рака шейки матки в период пандемии, были зафиксированы и в других странах. Ожидается, что это может привести к выявлению большого количества запущенных случаев в будущем [90, 180].

Снижение числа выявленных случаев рака легкого на 19,4 % произошло, в первую очередь, за счет уменьшения числа ранних стадий (снижение на 20 % случаев 1 стадии и на 10,2 % случаев 2 стадии) у пациентов старше 40 лет. Подобные результаты наблюдались в других странах: например, в Дании во время локдауна заболеваемость раком легкого снизилась на 24 % [161]. В России это можно было бы объяснить отменой или ограничением профилактических рентгенологических исследований органов грудной клетки в рамках ДОГВН в этот период. Однако ранее в исследовании было показано, что доля ранних стадий и заболеваемость раком легкого не изменялись в течение 6 лет после введения ДОГВН, по сравнению с предыдущим шестилетним периодом [9]. Наиболее вероятной причиной снижения заболеваемости может быть то, что пациенты с маловыраженными симптомами избегали посещения медицинских учреждений, когда уровень циркулирующего вируса в обществе был высок. Рак легкого также можно обнаружить случайно при рентгенографии органов грудной клетки по другим причинам, и если пациенты обращались реже из-за страха заразиться COVID-19, то случайный ранний рак мог быть не диагностирован [125].

Снижение числа новых выявленных случаев колоректального рака на 15 % и более произошло при всех стадиях и во всех возрастных группах скрининга в нашем исследовании. Эти данные соответствуют результатам других исследований. Во время пандемии уровень скрининга колоректального рака снизился на 28–100 % в различных странах, что привело к уменьшению числа колоноскопий для дообследования после выявления крови в фекальном тесте на 65,7 %, контрольных колоноскопий на 45–79 %, а плановых колоноскопий — на 60–81 % [79, 127, 192].

В то же время, в нашем исследовании не было зафиксировано значимых изменений в числе новых случаев, заболеваемости и первичном распределении по стадиям при раке молочной железы несмотря на то, что условия скрининга в рамках ДОГВН соответствуют условиям популяционного скрининга в других странах. Согласно данным ряда популяционных исследований, в 2020 году это не привело к значительному увеличению доли запущенных случаев [92, 97, 176].

Пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения в нашем анализе не привели к значительному снижению заболеваемости раком яичников и тела матки, однако в целом способствовали увеличению доли запущенных стадий среди пациентов старших возрастных групп. Большинство симптомов рака яичников скрыты, и у пациентов отсутствуют острые жалобы, требующие немедленного обследования, поэтому можно предположить, что пандемия замедлила первичную диагностику из-за ограниченного доступа к медицинской помощи, а более значимая доля запущенных случаев может проявиться в ближайшие годы. Подобные результаты были получены в других клинических и популяционных исследованиях [112, 163].

Число новых случаев рака предстательной железы в нашем исследовании снизилось на 15,9 %, при этом распределение по стадиям осталось без существенных изменений. В большинстве других исследований, наоборот, отмечается увеличение доли распространенных стадий [113, 141]. Отсроченные последствия пандемии, связанные с задержкой хирургических вмешательств и лучевой терапии при раке предстательной железы, могут проявиться в будущем [98, 179].

В нашем исследовании снижение числа новых случаев рака почки в период пандемии составило 10,3 %, что меньше, чем при других злокачественных опухолях. В этот период также наблюдалось увеличение доли больных с I стадией на 17,6 %, а также рост пропорции метастатических случаев на 27,4 %, главным образом, среди пациентов старших возрастных групп. Рак почки не является опухолью, для которой проводится рутинный скрининг в общей популяции. На ранней стадии это заболевание часто выявляется случайно во время ультразвуковых исследований (УЗИ), проводимых по другим показаниям, и обычно не сопровождается симптомами. Активное использование УЗИ брюшной полости, в том числе при госпитализациях по поводу COVID-19 для обследования легких функциональных симптомов, могло способствовать более частой диагностике малых почечных опухолей, которые обычно поддаются

радикальному лечению [105]. Однако требуется продолжить мониторинг заболеваемости и распределения по стадиям рака почки в дальнейшем.

В целом, пандемия COVID-19 оказала различное воздействие на анализируемые показатели при иЗНО, вызвав резкое снижение числа диагностированных случаев и неблагоприятные изменения в стадийной структуре при раке шейки матки, легкого, ободочной и прямой кишки. Эти изменения, в значительной степени, могут быть объяснены ограничением доступа к диспансеризации. При других злокачественных опухолях такие изменения были менее выражены. В будущем необходим анализ смертности и выживаемости больных иЗНО.

Наш первичный анализ показал также, что ограничительные мероприятия в ходе пандемии привели к значительному снижению показателей одногодичной опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) на 10 % при раке легкого и шейки матки, а также одногодичной общей выживаемости (ОВ) на 3–10 % при семи из девяти иЗНО. При большинстве иЗНО вклад неблагоприятного изменения стадийного распределения в период 2020–2021 гг. в ухудшение показателей ОСВ и ОВ был существенным. В период пандемии также возросла на 48 % доля смертей от респираторных заболеваний и втрое – от суицидов. Требуется дальнейший анализ выживаемости в более отдаленном периоде.

В заключение можно констатировать, что комплексный подход в эпидемиологической оценке эффекта целевых национальных программ в области вторичной профилактики рака, к которым относится и Диспансеризация отдельных групп взрослого населения, позволяет выявить успешные и неудачные их аспекты. Это, в свою очередь, способствует совершенствованию подходов к раннему выявлению опухолей и снижению смертности от злокачественных новообразований. Итоги исследования представлены в краткой форме в таблице 7.1.

Таблица 7.1 - Основные итоги популяционного анализа эффективности
Диспансеризации отдельных групп взрослого населения в роли скрининга

Топография МКБО-3.1	Влияние ДОГВН на эпидемиологические показатели				
	Заболеваемость, мировой стандарт	Доля I стадии	Смертность, мировой стандарт	Выживаемость	Общий эффект ДОГВН
C18	+/-	+/-	+/-	+	<i>скорее, есть</i>
C19-20	+/-	+	+	+	<i>есть</i>
C34	-	-	-	-	<i>нет</i>
C50	+/-	+	-	+	<i>скорее есть</i>
C53	+/-	+	+/-	+/-	<i>скорее есть</i>
C54	+/-	-	-	-	<i>нет</i>
C56-57	+/-	-	-	-	<i>нет</i>
C61	+/-	+	-	+/-	<i>скорее есть</i>
C64	+/-	+	-	+	<i>скорее есть</i>
Примечания: 1 + наблюдается изменение эпидемиологического показателя, с высокой вероятностью связанное с диспансеризацией; 2 +/- эпидемиологический показатель менялся, но эти изменения могут быть не обусловлены введением ДОГВН; 3 – показатель не менялся, либо изменения, не связанные с введением ДОГВН.					

Таким образом, углубленный эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра Архангельской области показал, что ДОГВН работала, как метод скрининга при раке прямой кишки, вероятно, имеет значительный вклад в улучшение эпидемиологических показателей при раке ободочной кишки, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, почки. ДОГВН в роли скрининга очевидно неэффективна при раке легкого, тела матки, яичников. Приостановка диспансеризации во время пандемии COVID-19 привела к существенным негативным сдвигам в диагностике и лечении ряда индексных ЗНО, подтвердив важность этого подхода, как метода скрининга в первую очередь, при раке шейки матки и колоректальном раке.

ВЫВОДЫ

1. В 2013-2018 гг. в АО выявлено увеличение числа новых случаев, уровней грубого показателя заболеваемости при всех иЗНО и стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости при всех иЗНО, за исключением рака легкого у мужчин, по сравнению с периодом 2006-2012 гг., но значимое изменение трендов стандартизованной по возрасту заболеваемости совпадающее с введением ДОГВН произошло только при раке шейки матки и предстательной железы – рост с 2012 г. на 12% и 5 % в год, соответственно.

2. В период 2013–2019 г. наблюдалось увеличение доли случаев I стадии, при раке шейки матки – случаев рака *in situ*, по сравнению с предыдущим временным периодом при всех иЗНО за исключением рака легкого, тела матки и яичников, но значимое возрастающее изменение тренда после введения ДОГВН наблюдалось при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения с 8,7 до 16,3 % (7,5 % в год с 2010 г.), молочной железы 12,4 % до 26,4 % (9,6 % в год с 2011 г.), шейки матки с 34,7 % до 53,7 % (9,6 % в год с 2013 г.), предстательной железы с 5,4 % до 20,0 % (40,3 % в год с 2014 г.).

3. В период после введения ДОГВН в 2013–2019 гг. грубые и стандартизованные по возрасту показатели смертности от иЗНО, по сравнению с периодом 2006–2012 гг. в популяции АО не снижались на фоне снижения ИДУ при семи из девяти иЗНО. Статистически незначимое снижение смертности отмечено у мужчин при раке прямой кишки и ректосигмоидного соединения с 2017 г. на 17 % в год, а также в женской популяции 30–69 лет (трудоспособный возраст) от рака шейки матки в 2015–2019 гг. на 19 % в год.

4. Пятилетняя опухолеспецифическая выживаемость больных иЗНО в АО в период с 2013 по 2019 гг. значимо возрастала на 6,7–40,6 % по сравнению с предыдущим семилетним периодом, однако эти изменения можно объяснить эффектом введения диспансеризации при раке ободочной кишки, прямой кишки и ректосигмоидного соединения, молочной железы и почки на 38–64 %.

5. Независимыми факторами прогноза опухолеспецифической выживаемости при всех иЗНО по данным АОКР являются стадия (повышение риска смерти от рака при II–IV стадии по сравнению с I стадией в 2,5–16,2 раз) и доступ к специальному лечению (при отсутствии сведений о лечении риск смерти повышался в 2–6 раз).

6. В период пандемии COVID–19 на 18–37 % снижались показатели заболеваемости при раке легкого, прямой кишки, шейки матки на фоне уменьшения доли I стадии при этих ЗНО на 20–37 %. Пропорция запущенных стадий возрастала при восьми из девяти иЗНО. Значимое снижение 1–годичной опухолеспецифической выживаемости на 10% произошло при раке легкого и шейки матки, одногодичной общей выживаемости на 3–10 % при семи иЗНО.

7. Эффективность ДОГВН, как метода скрининга рака может быть улучшена путем: 1) раннего (через 2–3 года) анализа уровней заболеваемости, доли I стадии и выживаемости с последующим рассмотрением целесообразности использования методов скрининга, не приведших к их повышению при иЗНО, 2) исключения флюорографии из числа методов скрининга, 3) выбора методов скрининга, рекомендованных ВОЗ и ведущими врачебными сообществами, 4) вовлечения онкологической службы в процесс маршрутизации больных в выявленным подозрением на ЗНО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая неэффективность флюорографии в ранней диагностике рака легкого в рамках диспансеризации, необходимо введение вместо нее альтернативного научно-обоснованного метода скрининга.
2. Целесообразно возвращение в программу ДОГВН УЗИ забрюшинного пространства, поскольку присутствие этого теста в первые годы диспансеризации и частое его применение во время пандемии COVID-19 были связаны с значимо более частым выявлением рака почки на ранних стадиях и более высоким уровнем выживаемости больных с установленным раком почки.
3. При всех иЗНО, за исключением рака шейки матки, пожилой возраст пациентов был независимым эпидемиологическим фактором, связанным с увеличением риска смерти от рака в 1,2–4,9 раза. Учитывая отсутствие такой зависимости в экономически развитых странах, по крайней мере, для колоректального рака, рака молочной железы и предстательной железы, необходимо предпринять меры для расширения доступа пожилых пациентов к специализированному лечению.
4. Необходимы конкретные организационные меры по обеспечению своевременного доступа населения сельских регионов, в настоящее время имеющего на 18-31 % более высокий риск смерти в случае выявления ЗНО, к ранней диагностике и специальному лечению рака, которые могут заключаться в обучении и расширении дистанционного консультирования врачей первичного звена.
5. Требуется координация работы сотрудников регистра рака с врачами первичного звена и судебной медицины, направленная на уточнение причин смерти онкологических больных и актуализацию неонкологической смертности.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

В настоящем исследовании при использовании индивидуализированных данных канцер-регистра высокого качества проведена оценка эффективности диспансеризации взрослого населения в роли скрининга на основании анализа динамики четырех эпидемиологических показателей, включающих заболеваемость, долю первой стадии, смертность и выживаемость. Эпидемиологические сдвиги, характерные для скрининга, были обнаружены при колоректальном раке, раке молочной железы, шейки матки, предстательной железы и почки. При трех индексных ЗНО эпидемиологические показатели не изменились. Дальнейшая разработка темы планируется в следующих направлениях:

1. Дальнейшее применение разработанной методологии для оценки эпидемиологических последствий коронавирусной инфекции в онкологии: оценка риска рецидива у заболевших COVID-19 больных, получавших лечение по поводу рака ранее.
2. В условиях совмещения баз данных популяционного регистра с базами данных госпитального регистра онкологического диспансера и другими базами данных (патологоанатомических лабораторий, диспансеризации и др.) планируется провести углубленный эпидемиологический анализ выживаемости (популяционное исследование высокого разрешения) при четырех новообразованиях женской половой сферы. Предполагается, что это позволит изучить факторы прогноза выживаемости, недоступные в рамках исследования на основе данных популяционного канцер-регистра.
3. В нашем исследовании установлен значительный вклад в общую смертность онкологических больных смертей от неонкологической патологии. Планируется проведение эпидемиологического исследования, направленного на сравнение смертности онкологических больных наиболее часто встречающимися ЗНО от ведущих неонкологических причин смерти (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, суициды и др.) со

смертностью от этих причин в популяции. Для этого будут использованы стандартизованные по возрасту отношения смертности.

4. Показатели опухолеспецифической заболеваемости и смертности при ЗНО зависят от корректности записей причин смерти и могут быть подвержены существенным вариациям в зависимости от подготовленности врачей первичного звена, регистрирующих смерть и текущей повестки в здравоохранении. Показатели относительной и нетто-выживаемости не зависят от причин смерти и рассчитываются путем «вычитания» фоновой смертности из наблюдаемой выживаемости. Планируется исследование по сравнению показателей опухолеспецифической и нетто-выживаемости при ведущей онкологической патологии.
5. При ряде относительно редких ЗНО, вошедших в настоящее исследование, включающих рак шейки и тела матки, яичников, почки потенциальной причиной отсутствия статистически значимых различий в эпидемиологических показателях в сравниваемые периоды была недостаточная мощность исследования. В этой связи возможно использование той же методологии в анализе с привлечением объединенной базы данных канцер-регистров СЗФО.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АО – Архангельская область

АОКР – Архангельский областной канцер-регистр

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

ДОГВН – диспансеризация определенных групп взрослого населения

ЗНО – злокачественные новообразования

ИДУ – индекс достоверности учета

иЗНО – индексные злокачественные новообразования

МАИР - Международная ассоциация по исследованию рака

мГр – миллигрей, единица поглощенной дозы ионизирующего излучения

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

НДКТ – низкодозная компьютерная томография

ОР - отношение рисков

ОСВ - опухолеспецифическая выживаемость

ПСА – простат-специфический антиген

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СЗФО – Северо-Западный федеральный округ

СВП – стандартизованные по возрасту показатели

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ФИТ – фекальный иммунохимический тест

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова И. А. Диспансеризация определенных групп взрослого населения, ее значение в выявлении злокачественных новообразований, пути развития на региональном уровне (на примере Челябинской области) / И. А. Аксенова, А. С. Доможирова, Т. С. Новикова, М. А. Зайкова // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 130–131.
2. Архангельская область [Электронный ресурс]: Википедия. – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Arkhangelsk_Oblast (дата обращения: 01.07.2024).
3. Архангельскстат [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://arhangelskstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/arhangelskstat/ru/statistics/ (дата обращения: 29.04.2019).
4. Барчук А. А. Перспективы популяционного скрининга рака предстательной железы / А. А. Барчук // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 181–189.
5. Белая Ю. А. Скрининг рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре, девятилетний опыт / Ю. А. Белая, Н. А. Захарова // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4S1(21). – С. 268.
6. Белоцерковцева Л. Д. Скрининг рака молочной железы: современные возможности / Л. Д. Белоцерковцева, Н. В. Климова, Л. В. Коваленко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 107–111. – DOI 10.20953/1726-1678-2019-1-107-111.
7. Бордин Д. С. "Серологическая биопсия" и скрининг рака желудка / Д. С. Бордин, М. Ю. Бяхов, Л. В. Федуленикова // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 2(9). – С. 30–36.
8. Вальков М. Ю. Популяционный раковый регистр, как ресурс для науки и практического здравоохранения / М. Ю. Вальков, А. А. Карпунов, М. П. Коулман [и др.] // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 54–62.

9. Валькова Л. Е. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности Всеобщей диспансеризации в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного канцер-регистра / Л. Е. Валькова, М. Л. Левит, В. М. Мерабишвили, А. Ю. Панкратьева, Д. М. Дубовиченко, А. В. Агаева, А. Ю. Рыжов, Е. Ф. Потехина, М. Ю. Вальков // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 187–199. – DOI 10.17709/2409-2231-2019-6-4-20.
10. Воробьев А. В. Общие вопросы скрининга / А. В. Воробьев, А. Э. Протасова // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 53–59.
11. Временные методические рекомендации по организации проведения медицинских осмотров и диспансеризации в условиях сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Электронный ресурс]. – URL: (дата обращения: 04.07.2022).
12. Гажонова В. Е. Скрининг рака молочной железы: состояние, проблемы и пути решения / В. Е. Гажонова, Н. Н. Виноградова, А. В. Зубарев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 3. – С. 6–11.
13. Гомболевский В. А. Основные достижения низкодозовой компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В. А. Гомболевский, В. Ю. Чернина, И. А. Блохин, А. Е. Николаев, А. А. Барчук, С. П. Морозов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61–70. – DOI 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70.
14. Заридзе Д. Г. Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда / Д. Г. Заридзе, Д. М. Максимович, И. С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 589–602. – DOI 10.37469/0507-3758-2020-66-6-589-602.
15. Итоги диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации, 2013–2018 гг. : информ.-аналит. обзор / В. И. Стародубов, И. М. Сон, А. Ш. Сененко [и др.] ; ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации

- здравоохранения" Минздрава России. – Москва : РИО ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2019. – 114 с. – ISBN 5941160267.
16. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с.
 17. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.
 18. Катибов М. И. Скрининг рака предстательной железы: современное состояние проблемы / М. И. Катибов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 2. – С. 68–77. – DOI 10.29188/2222-8543-2020-12-2-68-76.
 19. Кашин С. В. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака / С. В. Кашин, Д. В. Завьялов, Н. В. Нехайкова [и др.] // Клиническая эндоскопия. – 2016. – № 1 (47). – С. 3–18.
 20. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/201> (дата обращения: 15.07.2020).
 21. Кожевникова Л. Н. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки / Л. Н. Кожевникова, Б. Д. Дюсенова // Вестник Ишимского государственного педагогического института им. П.П. Ершова. – 2014. – № 4 (16). – С. 37–39.
 22. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), 2007 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://medi.ru/icd10/2c15c26.htm> (дата обращения: 16.04.2021).
 23. Мерабишвили В. М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком легкого (популяционное исследование) / В.

- М. Мерабишвили, А. С. Барчук, А. А. Барчук [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – № 2(55). – С. 72–82.
24. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 205–219.
25. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск IV / В. М. Мерабишвили ; под ред. проф. А. М. Беляева. – СПб. : [б. и.], 2018. – 444 с.
26. Мерабишвили В. М. Коронавирусы и рак в России / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 381–392. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
27. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II / В. М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург : [б. и.], 2015. – 248 с.
28. Минкина Г. Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям / Г. Н. Минкина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 56–63.
29. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии / С. П. Морозов, Е. С. Кузьмина, Н. Н. Ветшева [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № S. – С. 630–636. – DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636.
30. Натансон М. А. Факторы риска и скрининг рака ободочной кишки / М. А. Натансон // Справочник врача общей практики. – 2020. – № 4. – С. 13–22. – DOI 10.33920/med-10-2004-02.
31. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года [Электронный ресурс]. – URL:

<http://nop2030.ru/files/2017/11/national-strategy.pdf> (дата обращения: 22.07.2020).

- 32.Новик В. И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг / В. И. Новик // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 156–165.
- 33.Новичкова Н. И. Территориальный раковый регистр – основа изучения факторов риска развития злокачественных новообразований / Н. И. Новичкова, Г. А. Александрова, О. В. Доброва [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2011. – № 1. – С. 16–18.
- 34.О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Электронный ресурс] : Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. – URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения: 01.05.2020).
- 35.О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения [Электронный ресурс]: Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 598. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5360-ukaz-prezidenta-rossiyskoy-federatsii-ot-7-maya-2012-goda-598> (дата обращения: 01.05.2020).
- 36.Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255634/> (дата обращения: 01.07.2019).
- 37.Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36н. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70783132/> (дата обращения: 01.07.2019).
- 38.Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 г. № 869н. –

URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71730314/> (дата обращения: 02.07.2019).

39.Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (дата обращения: 01.07.2024).

40.Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [Электронный ресурс]. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (дата обращения: 15.07.2020).

41.Паяниди Ю. Г. Рак шейки матки в России. Пути профилактики / Ю. Г. Паяниди, К. И. Жордания, М. В. Савостикова, А. Г. Маргарян // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2015. – Т. 26, № 1. – С. 33–42.

42.Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с. – ISBN 978-5-85502-260-5.

43.Поддубная И. В. Раковые регистры: вчера, сегодня, завтра / И. В. Поддубная, Д. Н. Стефанов // Современная онкология. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 7–9.

44.Преждевременная смертность. Европейский портал информации здравоохранения. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. – URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020_1-premature-mortality/visualizations/#id=17070&tab=table (дата обращения: 22.07.2024).

45. Пузанов Д. П. Скрининг колоректального рака. Обзор существующих методов и рекомендаций / Д. П. Пузанов, В. В. Половинкин, И. А. Пузанова // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – № 1(9). – С. 58–64.
46. Рак победим! Официальный портал Минздрава России об онкологических заболеваниях [Электронный ресурс]. – URL: <https://onco-life.ru/> (дата обращения: 15.04.2021).
47. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2020 г. № 710-р «О временном приостановлении проведения Всероссийской диспансеризации взрослого населения» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348263/ (дата обращения: 04.07.2022).
48. Рекомендации по ранней диагностике рака лёгкого для врачей первичного звена // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 69–78.
49. Скрининг колоректального рака: общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии / С. В. Кашин, Н. В. Нехайкова, Д. В. Завьялов [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 32–52. – DOI 10.17116/dokgastro20176432-52.
50. Скрининг колоректального рака: прошлое, настоящее, будущее / В. А. Солодкий, У. Станоевич, В. К. Боженко [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 144–161.
51. Скрининг рака желудка в Тюменской области за 2017–2019 гг. / Н. М. Федоров, А. А. Ковальчук, К. В. Щепкин [и др.] // Научный форум. Сибирь. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 38–39.
52. Скрининг рака желудка: Восток и Запад, особенности диагностических критериев / А. А. Аванесян, О. В. Чукина, Ю. В. Коковина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9(181). – С. 73–78. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-73-78.

- 53.Скрининг рака молочной железы: текущие достижения, перспективы и новые технологии / И. А. Пятницкий, О. С. Пучкова, В. А. Гомболевский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 664–671.
- 54.Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти в 2019 году [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_106/Main.htm (дата обращения: 01.07.2020).
- 55.Сулейманова Н. Д. Оценка результатов внедрения жидкостной цитологии в Республике Дагестан как метода скрининга рака шейки матки / Н. Д. Сулейманова, С. М. Хархачаева, Р. Н. Шахсинова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4. – С. 38–43.
- 56.Хасанов Р. Ш. Онкологический компонент диспансеризации определенных групп взрослого населения в Республике Татарстан. Результаты и перспективы / Р. Ш. Хасанов, И. И. Хайруллин, Б. К. Мазитов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 4 (31). – С. 4–9.
- 57.Хасанова Р. Смертность в России: о чем говорят данные 2017 г. / Р. Хасанова // Экономическое развитие России. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 64–68.
- 58.Число умерших по классам причин смерти в 2021 г. [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 04.07.2022).
- 59.Чиссов В. И. Эволюция копро-тестов в активном выявлении колоректального рака / В. И. Чиссов, Н. С. Сергеева, Е. В. Зенкина, Р. В. Маршутина // РЖГГК. – 2012. – Т. 22, № 6. – С. 44–56.
60. Abdel-Rahman O. Patterns and Trends of Cancer Screening in Canada: Results From a Contemporary National Survey / O. Abdel-Rahman, J. Smith, A. Lee, M. Patel // J Natl Compr Canc Netw. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 68–76. – URL: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/1/article-p68.xml> (дата обращения 09.06.2021).

61. Aberle D. R. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening / D. R. Aberle, A. M. Adams, C. D. Berg, W. C. Black et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 395–409.
62. Afshar N. Rural-urban residence and cancer survival in high-income countries: A systematic review / N. Afshar, D. R. English, R. L. Milne, L. Smith, P. Thompson // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125, № 13. – P. 2172–2184. – DOI: 10.1002/cncr.32073.
63. Ahmad O. E. Age standardization of rates: a new WHO standard (GPE discussion paper series: No. 31) / O. E. Ahmad, C. Boschi-Pinto, A. D. Lopez, C. J. Murray, R. Lozano // *Health.* – 2011. – Vol. 3, № 12. – URL: <http://www.ljemail.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=364192> (дата обращения 05.05.2019).
64. Allemani C. 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 / C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo, R. Harewood, M. Matz, M. Niksic et al. // *The Lancet.* – 2018. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3 (дата обращения 10.11.2018).
65. Allemani C. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) / C. Allemani, H. K. Weir, H. Carreira, R. Harewood, D. Spika, X. Wang et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9972. – P. 977–1010. – ISSN 0140-6736. – DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9.
66. Autier P. Mammography screening: a major issue in medicine / P. Autier, M. Boniol, R. Middleton, J. F. Doré, T. Zheng // *Eur J Cancer.* – 2018. – Vol. 90. – P. 34–62.
67. Beau A. B. Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality / A. B. Beau, P. K. Andersen, I. Vejborg, E. Lynge, M. von Euler-Chelpin // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 2988–2994.

68. Berry D. A. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer / D. A. Berry, K. A. Cronin, S. K. Plevritis, D. G. Fryback, L. Clarke, M. Zelen et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353, № 17. – P. 1784–1792.
69. Brandt J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study / J. Brandt, J. P. Garne, I. Tengrup, F. Pontén, H. Olsson // *World J Surg Onc.* – 2015. – Vol. 13, № 33. – DOI: 10.1186/s12957-014-0429-x.
70. Bray F. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII (IARC CancerBase No. 19) / F. Bray, M. Colombet, J. F. Aitken, A. Bardot, S. Eser, J. Galceran et al. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2023. – URL: <https://ci5.iarc.who.int> (дата обращения 15.11.2024).
71. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. – DOI: 10.3322/caac.21492.
72. Bray F. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings / F. Bray, A. Znaor, P. Cueva, D. Pozzrini, R. Azevedo et al. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. – № 43.
73. Brenner H. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: State-wide analysis from Bavaria, Germany / H. Brenner, M. Hoffmeister, B. Birkner, L. Altenhofen, U. Haug // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 17. – P. 424.
74. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening / M. Bretthauer, M. Kalager, M. Hakama, H. O. Adami, E. Weiderpass // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 417–425.
75. Broeders M. J. M. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review / M. J. M. Broeders, P. Allgood, S. W. Duffy, R. Boer, H. J. De Koning // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – Article 860. – DOI: 10.1186/s12885-018-4666-1.
76. Cancer screening in European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening [Электронный ресурс]. – URL:

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreport_implementation_en.pdf (дата обращения 15.05.2021).

- 77.Cao M. Cancer screening in China: The current status, challenges, and suggestions / M. Cao, H. Li, D. Sun, W. Chen, S. He // *Cancer Lett.* – 2021. – Vol. 506. – P. 120–127. – DOI: 10.1016/j.canlet.2021.02.017.
- 78.Carriere R. Rural dwellers are less likely to survive cancer – An international review and meta-analysis / R. Carriere, R. Adam, S. Fielding, P. Lambert, J. Martinez // *Health Place.* – 2018. – Vol. 53. – P. 219–227. – DOI: 10.1016/j.healthplace.2018.08.010.
- 79.Castonguay M. COVID-19 Impact on Diagnosis and Staging of Colorectal Cancer: A Single Tertiary Canadian Oncology Center Experience / M. Castonguay, R. Sayed, M. Tehfé, N. Ibrahim, D. Turner // *Curr Oncol.* – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 3282–3290. – DOI: 10.3390/curroncol29050268.
- 80.Chan J. K. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis / J. K. Chan, R. Urban, M. K. Cheung, J. Y. Shin, P. P. Koonings // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 95, № 10. – P. 1314–1320. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6603457.
- 81.Check and conversion programs for cancer registries (IARC/IACR Tools for Cancer Registries) / J. Ferlay, C. Burkhard, S. Whelan, D. M. Parkin, F. Bray // *IARC Techn Rep No. 42.* – Lyon, 2005.
- 82.Chen Q. Preoperative predictive factor analysis of ovarian malignant involvement in premenopausal patients with clinical stage I endometrioid endometrial carcinoma / Q. Chen, Y. Feng, W. Wang, C. Li, R. Zhou // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1219. – DOI: 10.1038/s41598-020-78953-4.
- 83.Choi K. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea / K. S. Choi, J. K. Jun, M. Suh, B. Park, H. Lee // *Br J Cancer.* – 2015. – Vol. 112. – P. 608–612.
- 84.Chou C.-L. The impact of young age on the prognosis for colorectal cancer: a population-based study in Taiwan / C.-L. Chou, C. Tseng, Y. Shiue, T. Chen, H.

- Lin // *Jpn J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 47, № 11. – P. 1010–1018. – DOI: 10.1093/jjco/hyx110.
- 85.CI5 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx> (дата обращения 24.11.2024).
- 86.Coleman M. P. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) / M. P. Coleman, M. Quaresma, F. Berrino, J. Lutz, R. De Angelis et al. // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 730–756. – DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
- 87.Coleman M. P. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity / M. P. Coleman // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9916. – P. 564–573.
- 88.Cox D. R. Regression Models and Life-Tables / D. R. Cox // *J R Stat Soc Ser B.* – 1972. – Vol. 34, № 2. – P. 187–220.
- 89.Davies J. M. Cervical cancer and COVID-an assessment of the initial effect of the pandemic and subsequent projection of impact for women in England: A cohort study / J. M. Davies, A. Spencer, S. Macdonald, R. Smith, D. Johnson // *BJOG.* – 2022. – Vol. 129, № 7. – P. 1133–1139. – DOI: 10.1111/1471-0528.17098.
- 90.Davies L. Defining, estimating, and communicating overdiagnosis in cancer screening / L. Davies, D. B. Petitti, L. Martin, M. Woo, J. S. Lin, P. Thompson // *Ann Intern Med.* – 2018. – Vol. 169. – P. 36–43.
- 91.de Koning H. J. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial / H. J. de Koning, C. M. van der Aalst, P. A. de Jong, E. T. Scholten, K. Nackaerts et al. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 6. – P. 503–513. – DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.
- 92.Eijkelboom A. H. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis, stage, and initial treatment of breast cancer in The Netherlands: a population-based study / A. H. Eijkelboom, L. de Munck, M. T. F. Vrancken Peeters, J. R. Kroep, H. M. Verkooijen // *J Hematol Oncol.* – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 64. – DOI: 10.1016/j.jpmed.2021.106602.

93. Ellis L. Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts / L. Ellis, L. M. Woods, J. Estève, S. Eloranta, M. P. Coleman, B. Rachet // *Int J Cancer*. – 2014. – Vol. 135. – P. 1774–1782. – DOI: 10.1002/ijc.28990.
94. Elmore J. G. Screening for breast cancer / J. G. Elmore, K. Armstrong, C. D. Lehman, S. W. Fletcher // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, № 10. – P. 1245–1256.
95. Etzioni R. Recognizing the Limitations of Cancer Overdiagnosis Studies: A First Step Towards Overcoming Them / R. Etzioni, R. Gulati // *J Natl Cancer Inst*. – 2015. – Vol. 108, № 3. – Article djv345. – DOI: 10.1093/jnci/djv345.
96. European Commission. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) – Brussels: European Union, 2003.
97. Fedorenko C. R. Stage at cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic in western Washington state / C. R. Fedorenko, K. L. Kreizenbeck, S. D. Ramsey, J. Johnson, T. Smith // *J Clin Oncol*. – 2021. – Vol. 39, № 28. – P. 145. – DOI: 10.1200/JCO.2020.39.28.
98. Ferrari A. Is COVID-19 impacting prostate cancer screening? A survey of prostate-specific antigen test requests during a local outbreak / A. Ferrari, F. Sanchis-Gomar, G. Lippi, B. M. Henry, C. J. Lavie // *EJIFCC*. – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 69–77.
99. Fukushima H. Female Gender Predicts Favorable Prognosis in Patients With Non-metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Undergoing Curative Surgery: Results From the International Marker Consortium for Renal Cancer (INMARC) / H. Fukushima, K. Saito, Y. Yasuda, M. Iwamura, H. Masuda et al. // *Clin Genitourin Cancer*. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 111–116.e1. – DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.027.
100. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie> (дата обращения 03.04.2020).
101. Gondos A. Cancer surveillance using registry data: Results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme / A. Gondos, A. Krilaviciute, G. Smailyte, A. Ulys, H. Brenner // *Eur*

- J Cancer. – 2015. – Vol. 51, № 12. – P. 1630–1637. – DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.009.
102. Hakama M. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008 / M. Hakama, M. Coleman, D.-M. Alexe, A. Auvinen // Eur J Cancer. – 2008. – Vol. 44. – P. 1404–1413.
 103. Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan / C. Hamashima // Jpn J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 278–286. – DOI: 10.1093/jjco/hyx190.
 104. Hamza S. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer / S. Hamza, V. Dancourt, C. Lejeune, J. M. Bidan, C. Lepage, J. Faivre // Eur J Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 2727–2733.
 105. Herts B. R. Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee / B. R. Herts, S. G. Silverman, P. V. Pandharipande // J Am Coll Radiol. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 264–273.
 106. Heywang-Köbrunner S. H. Advantages and Disadvantages of Mammography Screening / S. H. Heywang-Köbrunner, A. Hacker, S. Sedlacek // Breast Care (Basel). – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 199–207. – DOI: 10.1159/000329005.
 107. International classification of diseases of oncology-3, 2011 [Электронный ресурс] – URL: <http://codes.iarc.fr/> (дата обращения 07.04.2020).
 108. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition) [Электронный ресурс] – URL: http://www.iacr.com.fr/images/doc/MPrules_july2004.pdf (дата обращения 14.07.2019).
 109. Iqbal J. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer specific survival by race and ethnicity in the United States / J. Iqbal, O. Ginsburg, P. Rochon et al. // JAMA. – 2015. – Vol. 313, № 2. – P. 165–173.

110. Ishkinin Y. Population-based Prostate Cancer Screening in Kazakhstan / Y. Ishkinin, A. Zhylkaidarova, N. Nurgaliyev, E. Auyezova, A. Oshibayeva, N. Gorbunova // *Iran J Public Health*. – 2017. – Vol. 46, № 7. – P. 917–922.
111. Issa I. A. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options / I. A. Issa, M. Nouredine // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23, № 28. – P. 5086–5096.
112. Jacome L. S. Impact of COVID-19 Pandemic on Ovarian Cancer Management: Adjusting to the New Normal / L. S. Jacome, S. K. Deshmukh, S. Singh // *Cancer Manag Res*. – 2021. – Vol. 13. – P. 359–366. – DOI: 10.2147/CMAR.S287152.
113. Jain A. The effect of COVID-19 on prostate cancer testing in Australia / A. Jain, J. Macneil, L. Kim, M. I. Patel // *BMC Urol*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Article 88. – DOI: 10.1186/s12894-022-01043-2.
114. Ji M. Mass screening for liver cancer: results from a demonstration screening project in Zhongshan City, China / M. Ji, Z. Liu, E. T. Chang et al. // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8. – Article 12787.
115. Joinpoint Regression Program, Version 4.7.0.0. February, 2019 / Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.
116. Kaplan E. L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E. L. Kaplan, P. Meier // *J Amer Statist Assoc*. – 1958. – Vol. 53, № 282. – P. 457–481. – DOI: 10.2307/2281868.
117. Lian W. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer / W. Lian, F. Fu, Y. Lin et al. // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – Article 11625. – DOI: 10.1038/s41598-017-10414-x.
118. Lin J. S. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / J. S. Lin, M. A. Piper, L. A. Perdue et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 2576–2594.
119. Lindberg A. Bias-corrected estimates of PSA screening decisions on the risk of prostate cancer diagnosis and death: Analysis of the Finnish Randomized

- Study of Screening for Prostate Cancer / A. Lindberg, K. Talala, P. Kujala et al. // *Int J Cancer*. – 2019. – DOI: 10.1002/ijc.32129.
120. Liu K. Disparities of age-based cancer-specific survival improvement with various clinicopathologic characteristics for kidney cancer / K. Liu, P. Wang, X. Zhu et al. // *Cancer Manag Res*. – 2018. – Vol. 10. – P. 2259–2268. – DOI: 10.2147/CMAR.S169192.
 121. Logan R. F. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests / R. F. Logan, J. Patrick, C. Nickerson, L. Coleman, M. D. Rutter, C. von Wagner // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 10. – P. 1439–1446. – DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300843.
 122. Loud J. T. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century / J. T. Loud, J. Murphy // *Semin Oncol Nurs*. – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 121–128. – DOI: 10.1016/j.soncn.2017.02.002.
 123. Ma W. Female sex is associated with a lower risk of bone metastases and favourable prognosis in non-sex-specific cancers / W. Ma, K. Peltzer, L. Qi et al. // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – Article 1001. – DOI: 10.1186/s12885-019-6168-1.
 124. Mathieu K. B. Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement / K. B. Mathieu, D. G. Bedi, S. L. Thrower et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 293–303. – DOI: 10.1002/uog.17557.
 125. Maxwell S. S. Lung cancer and Covid-19: lessons learnt from the pandemic and where do we go from here? / S. S. Maxwell, D. Weller // *NPJ Prim Care Respir Med*. – 2022. – Vol. 32, № 19. – DOI: 10.1038/s41533-022-00283-x.
 126. Mayo M. Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Mayo, B. Potugari, R. A. Shellenberger // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 1109–1117. – DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.10.003.
 127. Mazidimoradi A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Screening: a Systematic Review / A. Mazidimoradi, A. Tiznobaik, H. Salehiniya

- // J Gastrointest Cancer. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 1–5. – DOI: 10.1007/s12029-021-00679-x.
128. Miglioretti D. L. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status / D. L. Miglioretti, W. Zhu, K. Kerlikowske et al. // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1. – P. 1069–1077.
 129. Miller A. Screening: evidence and practice / A. Miller // Bull World Health Organ. – 2008. – Vol. 86, № 4. – P. 320. – DOI: 10.2471/BLT.07.048744.
 130. Miller A. B. The role of screening mammography in the era of modern breast cancer treatment / A. B. Miller // Climacteric. – 2018. – Vol. 21. – P. 204–208.
 131. Ming X. Early screening and health management of hepatocellular carcinoma among high-risk groups / X. Ming, X. Liu, S. Li, J. T. Jiancheng et al. // Chin J Health Manag. – 2019. – Vol. 13. – P. 254–258.
 132. Mohammadzadeh Z. Systematic Review of Hospital Based Cancer Registries (HBCRs): Necessary Tool to Improve Quality of Care in Cancer Patients / Z. Mohammadzadeh, M. Ghazisaeedi, A. Nahvijou et al. // Asian Pac J Cancer Prev. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 2027–2033.
 133. Murphy C. C. Decrease in Incidence of Colorectal Cancer Among Individuals 50 Years or Older After Recommendations for Population-based Screening / C. C. Murphy, R. S. Sandler, H. K. Sanoff et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 903–909.
 134. Myers E. R. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review / E. R. Myers, P. Moorman, J. M. Gierisch et al. // JAMA. – 2015. – Vol. 314. – P. 1615–1634.
 135. National Clinical Research Center for Digestive Diseases. China experts consensus on the protocol of early esophageal cancer and pre-cancerous lesion screening // Chin J Health Manag. – 2019. – Vol. 13. – P. 465–473.
 136. National Clinical Research Center for Digestive Diseases. China experts consensus on the protocol of early gastric cancer (Shanghai) // Chin J Health Manage. – 2018. – Vol. 12. – P. 8–14.

137. Navarro M. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update / M. Navarro, A. Nicolas, A. Ferrandez et al. // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 20. – P. 3632–3642.
138. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colorectal cancer screening [Электронный ресурс]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf (дата обращения 01.04.2019).
139. NHS Breast Screening Programme: Annual Review 2012 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp-annualreview2012.pdf> (дата обращения 01.07.2019).
140. Njor S. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies / S. Njor, L. Nystrom, S. Moss et al. // *J Med Screen.* – 2012. – Vol. 19, Suppl 1. – P. 33–41.
141. Nossiter J. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and treatment of men with prostate cancer / J. Nossiter, M. Morris, N. W. Clarke // *BJU Int.* – 2022. – Vol. 130, № 2. – P. 262–270.
142. Oeffinger K. C. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society / K. C. Oeffinger, E. T. Fontham, R. Etzioni et al. // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314. – P. 1599–1614.
143. Peirson L. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Peirson, D. Fitzpatrick-Lewis, D. Ciliska, R. Warren // *Syst Rev.* – 2013. – Vol. 2. – Article 35.
144. Pinto J. A. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? / J. A. Pinto, C. S. Vallejos, L. E. Raez et al. // *ESMO Open.* – 2018. – Vol. 3, № 3. – Article e000344.
145. Ponti A. Key issues that need to be considered while revising the current annex of the European Council Recommendation (2003) on cancer screening / A.

- Ponti, P. Basu, D. Ritchie et al. // *Int J Cancer*. – 2020. – Vol. 147, № 1. – P. 9–13. – DOI: 10.1002/ijc.32885.
146. Roik E. E. Do cervical cancer patients diagnosed with opportunistic screening live longer? An Arkhangelsk Cancer Registry study / E. E. Roik, E. Nieboer, J. Ø. Odland et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 12. – Article 1500.
 147. Rosenberg R. D. Performance benchmarks for screening mammography / R. D. Rosenberg, B. C. Yankaskas, L. A. Abraham et al. // *Radiology*. – 2006. – Vol. 241, № 1. – P. 55–66.
 148. Rossi S. H. Epidemiology and screening for renal cancer / S. H. Rossi, T. Klatte, J. Usher-Smith, G. D. Stewart // *World J Urol*. – 2018. – Vol. 36, № 9. – P. 1341–1353.
 149. Saadatmand S. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients / S. Saadatmand, R. Bretveld, S. Siesling, M. M. Tilanus-Linthorst // *BMJ*. – 2015. – Vol. 351. – Article h4901.
 150. Salinas C. A. Prostate cancer in young men: an important clinical entity / C. A. Salinas, A. Tsodikov, M. Ishak-Howard, K. A. Cooney // *Nat Rev Urol*. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 317–323.
 151. Sankaranarayanan R. HPV screening for cervical cancer in rural India / R. Sankaranarayanan, B. M. Nene, S. S. Shastri et al. // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360, № 14. – P. 1385–1394.
 152. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries / R. Sankaranarayanan // *Ann Glob Health*. – 2014. – Vol. 80, № 5. – P. 412–417.
 153. Santaballa A. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017) / A. Santaballa, X. Matías-Guiu, A. Redondo et al. // *Clin Transl Oncol*. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 29–37.

154. Saslow D. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography / D. Saslow, C. Boetes, W. Burke et al. // CA Cancer J Clin. – 2007. – Vol. 57. – P. 75–89.
155. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials / R. L. Manser, L. B. Irving, G. Byrnes et al. // Thorax. – 2003. – Vol. 58, № 9. – P. 784–789.
156. Screening for various cancers. World Health Organization. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/cancer/detection/variouscancer/en/> (дата обращения 04.07.2020).
157. Seneviratne S. Stage of breast cancer at diagnosis in New Zealand: impacts of socio-demographic factors, breast cancer screening and biology / S. Seneviratne, R. Lawrenson, V. Harvey et al. // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16. – Article 129.
158. Shaukat A. Long-term mortality after screening for colorectal cancer / A. Shaukat, S. J. Mongin, M. S. Geisser et al. // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1106–1114.
159. Shaukat A. Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 / A. Shaukat, C. J. Kahi, C. A. Burke et al. // Am J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 116, № 3. – P. 458–479. – DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122.
160. Siegel R. L. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2019. – Vol. 69. – P. 7–34.
161. Skovlund C. W. Hidden morbidities: drop in cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic in Denmark / C. W. Skovlund, S. Friis, L. S. Mørch // Acta Oncol. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 20–23. – DOI: 10.1080/0284186X.2020.1858235.
162. Smith R. A. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening / R. A. Smith, K. S. Andrews, D. Brooks et al. // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68, № 4. – P. 297–316. – DOI: 10.3322/caac.21446.

163. Sole-Sedeno J. Impact of COVID pandemic in the diagnosis of endometrial and ovarian cancers / J. Sole-Sedeno, E. Miralpeix Rovira, S. Espuelas // *Int J Gynecol Cancer*. – 2021. – Vol. 31. – P. A183–A184.
164. Strauss G. M. Chest X-ray screening for lung cancer: overdiagnosis, endpoints, and randomized population trials / G. M. Strauss, L. Dominioni // *J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 108, № 5. – P. 294–300.
165. Suh M. Trends in cancer screening rates among Korean men and women: results of the Korean National Cancer Screening Survey, 2004–2013 / M. Suh, K. S. Choi, B. Park et al. // *Cancer Res Treat*. – 2016. – Vol. 48. – P. 1–10.
166. Tabar L. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening / L. Tabar, P. B. Dean, T. H. Chen et al. // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125. – P. 515–523.
167. Tabár L. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs / L. Tabár, A. M. Yen, W. Y. Wu et al. // *Breast J*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 13–20.
168. Tas F. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients / F. Tas, R. Ciftci, L. Kilic, S. Karabulut // *Oncol Lett*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1507–1513.
169. Ten Haaf K. A Comparative Modeling Analysis of Risk-Based Lung Cancer Screening Strategies / K. Ten Haaf, M. Bastani, P. Cao, J. Jeon et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 2020. – Vol. 112, № 5. – P. 466–479. – DOI: 10.1093/jnci/djz164.
170. Park H. A. The Korean guideline for gastric cancer screening / H. A. Park, S. Y. Nam, S. K. Lee et al. // *J Korean Med Assoc*. – 2015. – Vol. 58, № 5. – P. 373–384.
171. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement / DC Grossman, SJ Curry et al. // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319. – P. 1901–1913.

172. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement / US Preventive Services Task Force // JAMA. – 2018. – Vol. 320. – P. 674–686.
173. Vaccarella S. Worldwide thyroid-Cancer epidemic? The increasing impact of Overdiagnosis / S. Vaccarella, S. Franceschi, F. Bray et al. // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, № 7. – P. 614–617.
174. Vaktskjold A. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry / A. Vaktskjold, J. A. Lebedintseva, D. S. Korotov et al. // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 5. – Article 82.
175. van Abbema D. Trends in overall survival and treatment patterns in two large population-based cohorts of patients with breast and colorectal cancer / D. van Abbema, P. Vissers, J. de Vos-Geelen et al. // Cancers. – 2019. – Vol. 11, № 9. – Article 1239. – DOI: 10.3390/cancers11091239.
176. Vrdoljak E. COVID-19 Pandemic Effects on Breast Cancer Diagnosis in Croatia: A Population- and Registry-Based Study / E. Vrdoljak, M. P. Balja, S. Tomić // Oncologist. – 2021. – Vol. 26, № 7. – P. 1156–1160. – DOI: 10.1002/onco.13791.
177. Wang Y. W. Current status and future challenge of population-based organized colorectal cancer screening: Lesson from the first decade of Taiwanese program / Y. W. Wang, H. H. Chen, M. S. Wu, H. M. Chiu // J Formos Med Assoc. – 2018. – Vol. 117, № 5. – P. 358–364.
178. Wang L. H. Expert panel interpretation: Comprehensive prevention and control guidelines for cervical cancer in China / L. H. Wang et al. // Chin J Woman Child Health Res. – 2018. – Vol. 29. – P. 1–3.
179. Ward Z. J. Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis / Z. J. Ward, M. Walbaum, R. Atun // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 1427–1437.
180. Wentzensen N. Impact of COVID-19 on cervical cancer screening: Challenges and opportunities to improving resilience and reduce disparities / N.

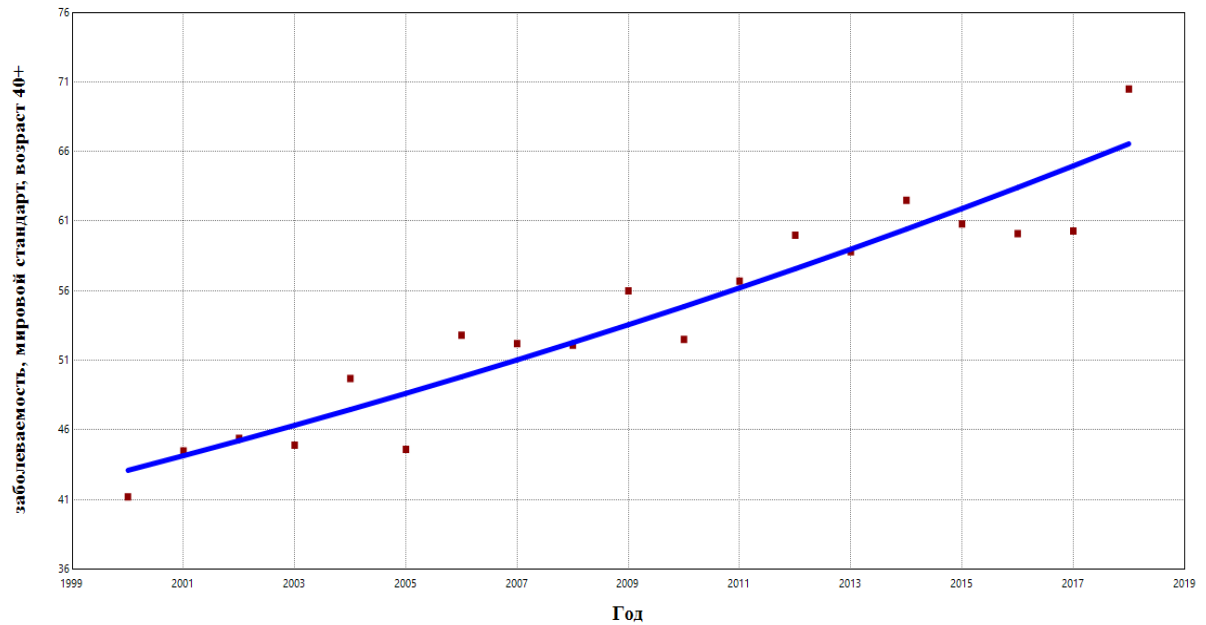
- Wentzensen, M. A. Clarke, R. B. Perkins // *Prev Med.* – 2021. – Vol. 151. – Article 106596.
181. WHO cancer mortality database [Электронный ресурс] – URL: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/ (дата обращения 03.02.2019).
 182. Winawer S. Colorectal cancer screening / S. Winawer, M. Classen, R. Lambert et al. – URL: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (дата обращения 21.07.2020).
 183. Wise J. Population based screening in Scotland reduces bowel cancer deaths / J. Wise // *Br Med J.* – 2011. – Vol. 343. – Article d343.
 184. Wolf A. M. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010 / A. M. Wolf, R. C. Wender, R. B. Etzioni et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 70–98.
 185. Wolf A. M. D. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society / A. M. D. Wolf, E. T. H. Fontham, T. R. Church et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 250–281.
 186. World Health Organization. Global Health Observatory [Электронный ресурс] – URL: <http://www.who.int/gho/database/en/> (дата обращения 03.06.2019).
 187. Wu W. Y. Overdiagnosis in the population-based organized breast cancer screening program estimated by a non-homogeneous multi-state model: a cohort study using individual data with long-term follow-up / W. Y. Wu, S. Törnberg, K. M. Elfström et al. // *Breast Cancer Res.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – Article 153.
 188. Yeh Y. P. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan / Y. P. Yeh, T. H. Hu, P. Y. Cho et al. // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 1840–1849.
 189. Zaorsky N. G. Causes of death among cancer patients / N. G. Zaorsky, T. M. Churilla, B. L. Egleston et al. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 400–407.

190. Zhang B. H. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma / B. H. Zhang, B. H. Yang, Z. Y. Tang et al. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2004. – Vol. 130. – P. 417–422.
191. Zhang X. Young age is an independent adverse prognostic factor in early stage breast cancer: a population-based study / X. Zhang, J. Yang, H. Cai, Y. Ye // Cancer Manag Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 4005–4018.
192. Zhou J. Z. Comparison of Early- and Late-Stage Breast and Colorectal Cancer Diagnoses During vs Before the COVID-19 Pandemic / J. Z. Zhou, S. Kane, C. Ramsey // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, № 2. – Article e2148581.
193. Znaor A. Less overdiagnosis of kidney cancer? an age-period-cohort analysis of incidence trends in 16 populations worldwide./ A Znaor, M Laversanne, F Bray. // Int J Cancer. 2017;141:925–932. doi: 10.1002/ijc.30799.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

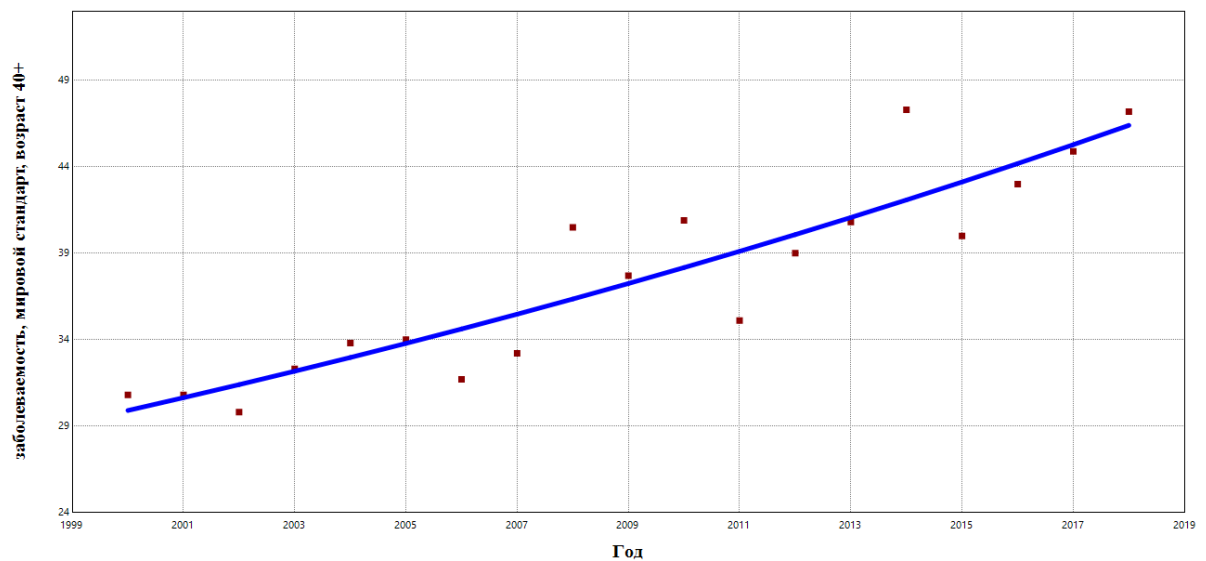
**Динамика заболеваемости (мировой стандарт ВОЗ, 2001) при индексных ЗНО
в Архангельской области для групп возрастного риска в соответствии с
приказами по ДОГВН**

C18: 0 Joinpoints



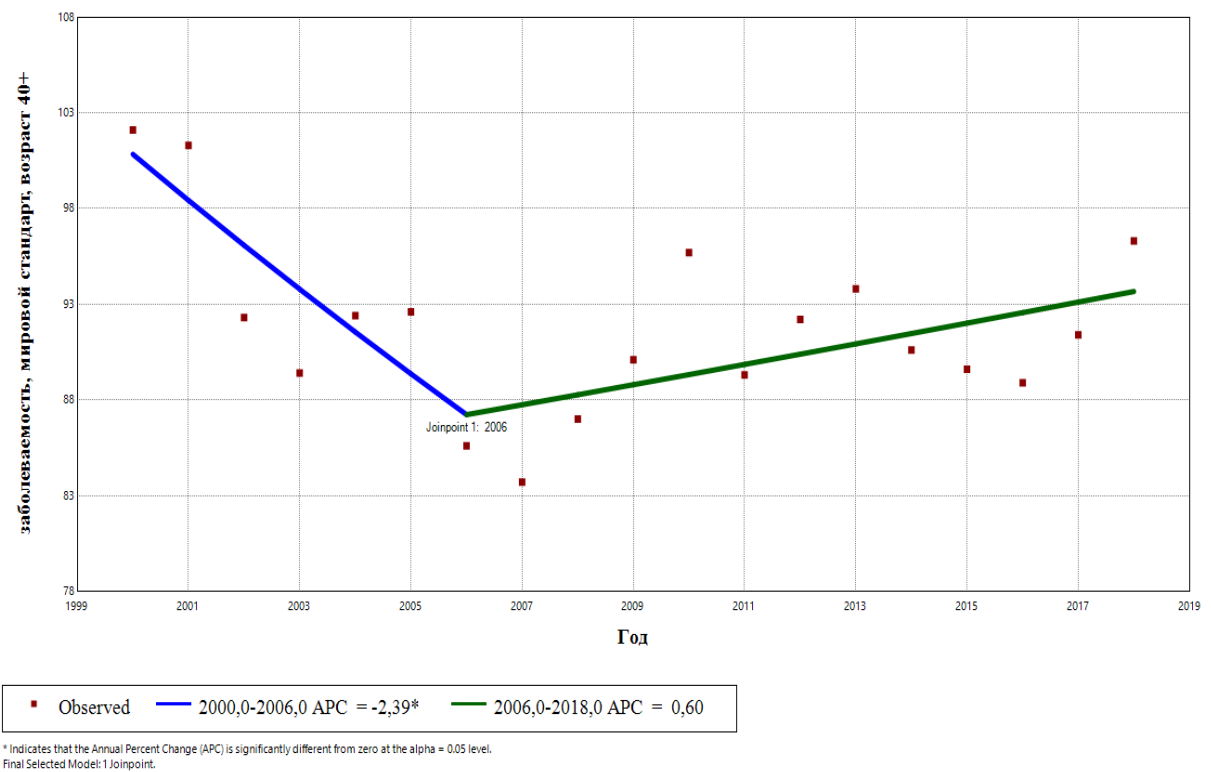
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C1920: 0 Joinpoints

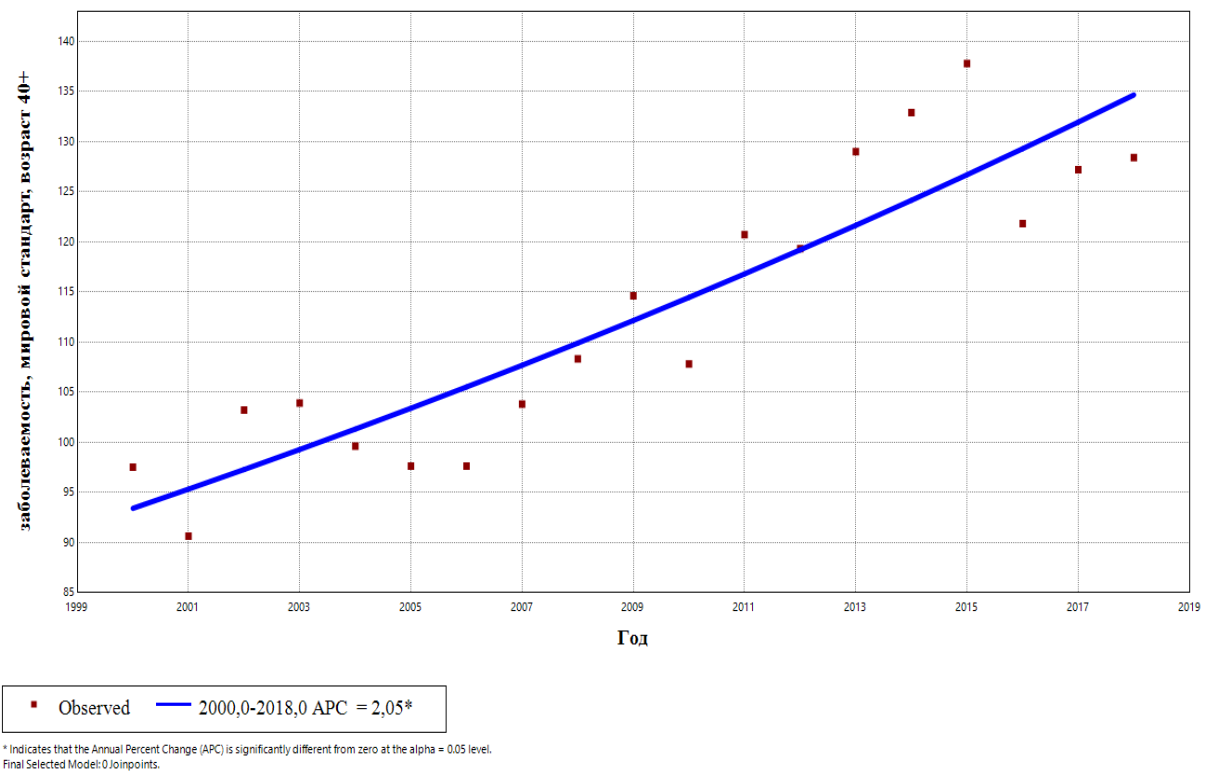


* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

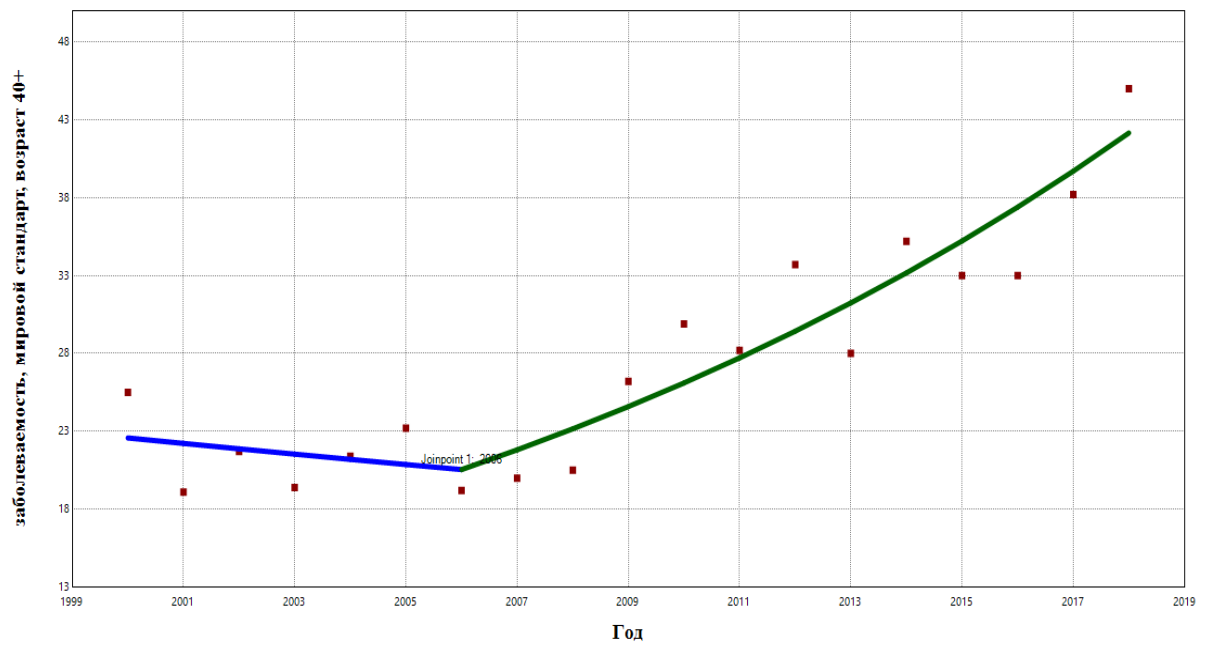
C3334: 1 Joinpoint



C50: 0 Joinpoints

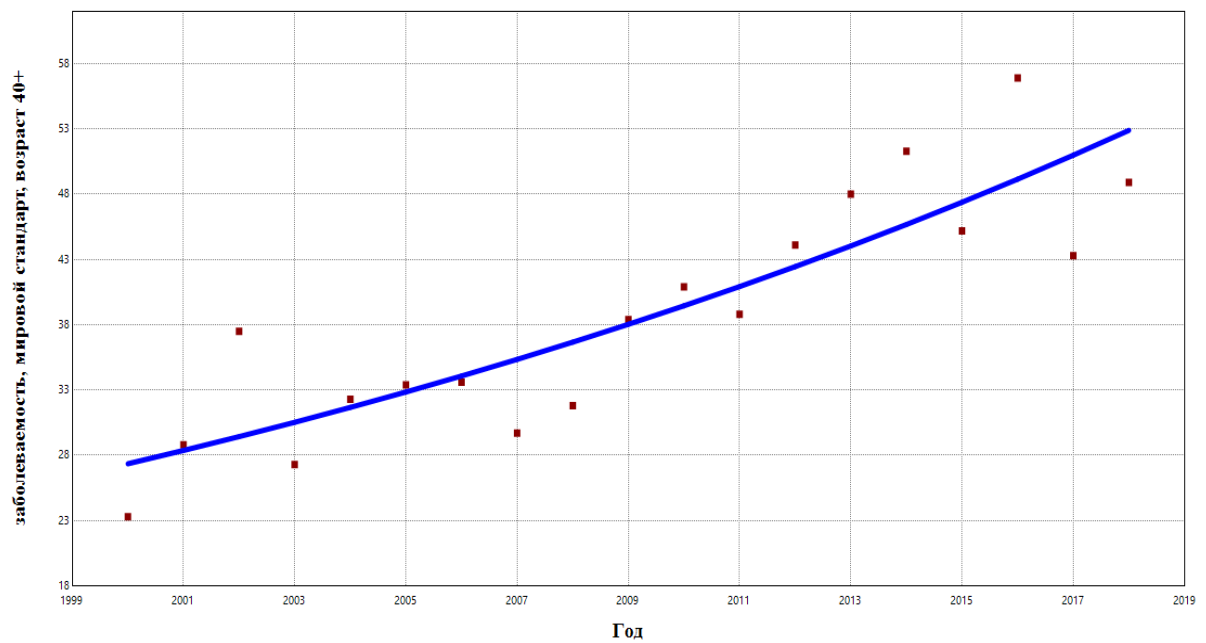


C53: 1 Joinpoint



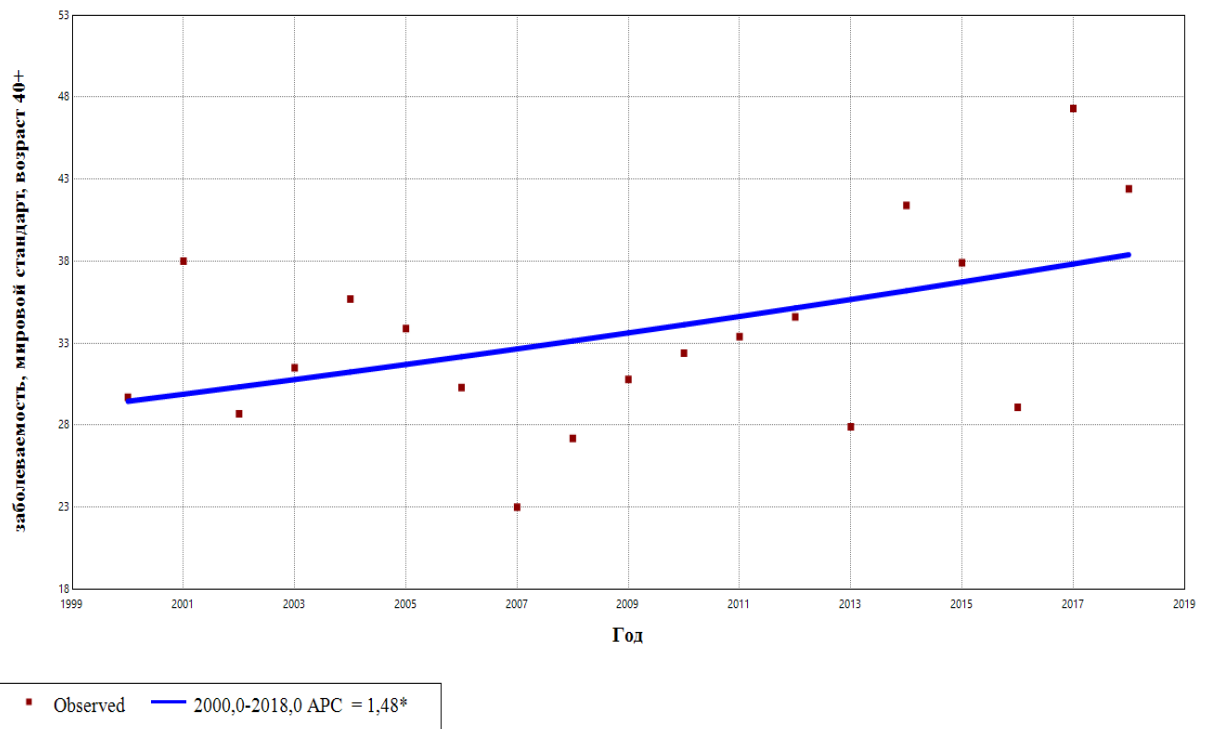
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

C54: 0 Joinpoints



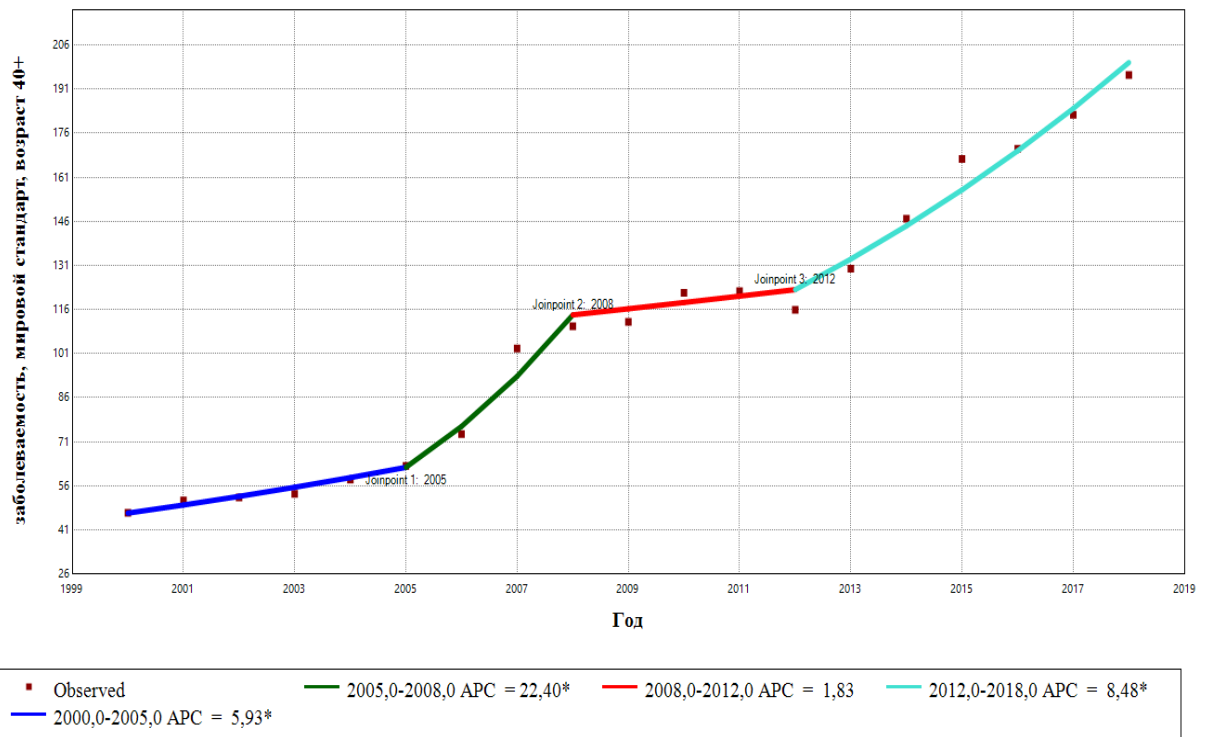
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C5657: 0 Joinpoints



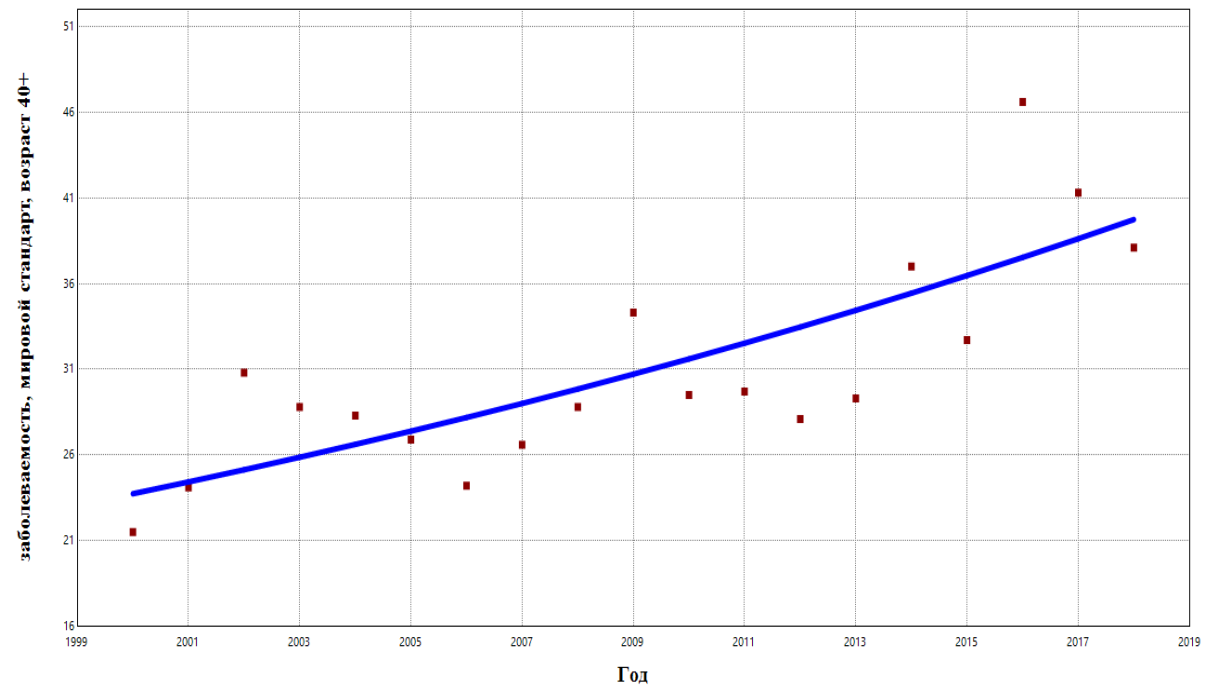
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C61: 3 Joinpoints



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 3 Joinpoints.

C64: 0 Joinpoints



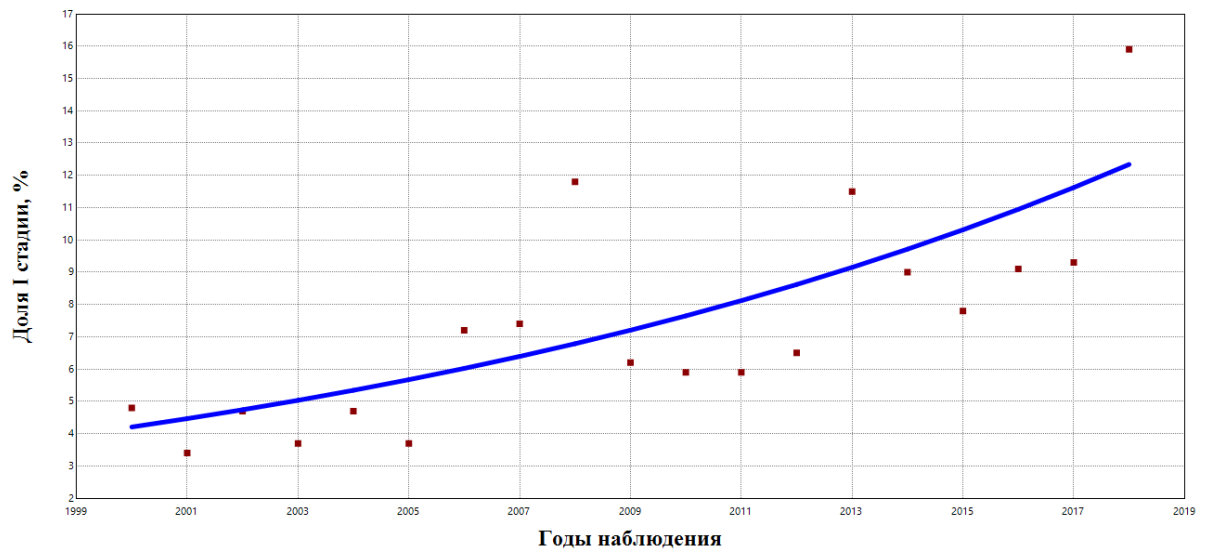
■ Observed — 2000,0-2018,0 APC = 2,90*

* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

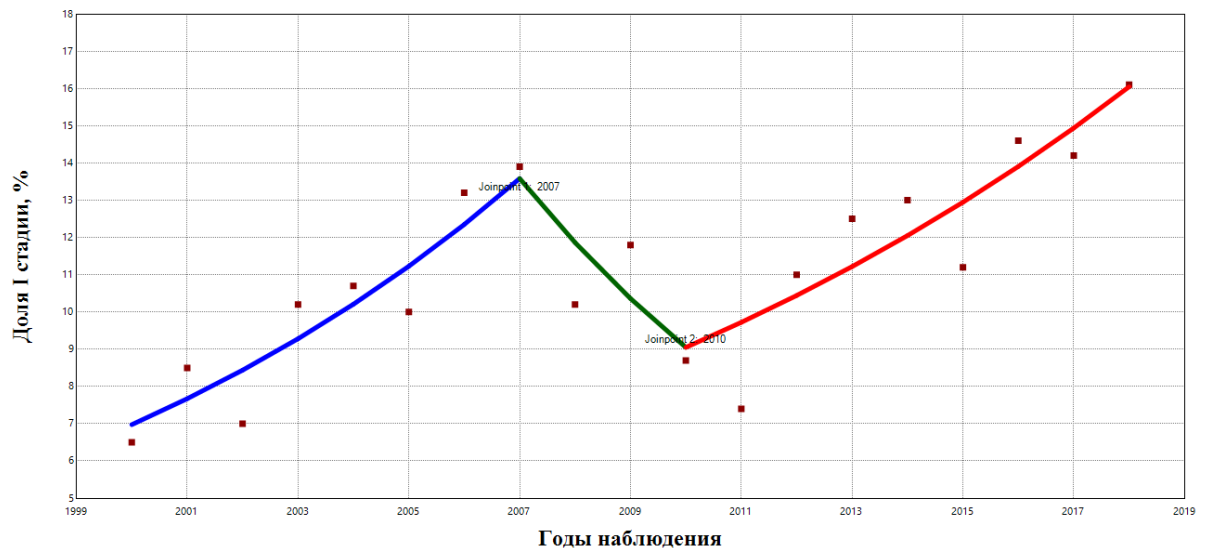
Динамика доли I стадии для групп возрастного риска в Архангельской области в период с 2000 по 2018 гг. в соответствии с приказами по ДОГВН при индексных ЗНО

C18: 0 Joinpoints



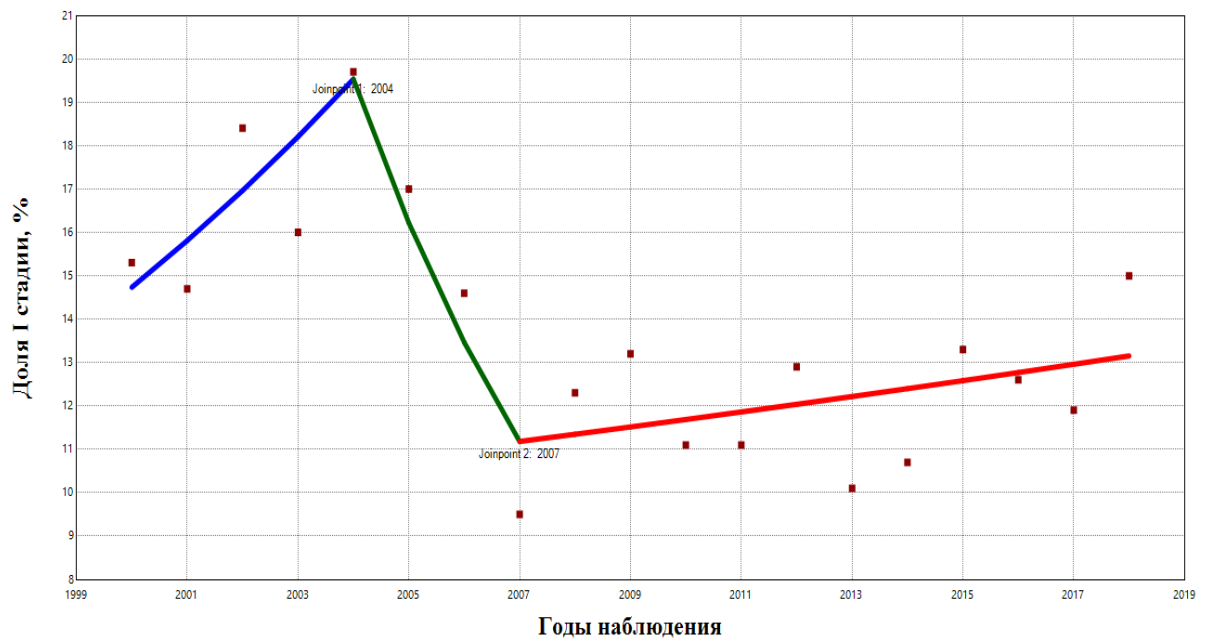
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C1920: 2 Joinpoints



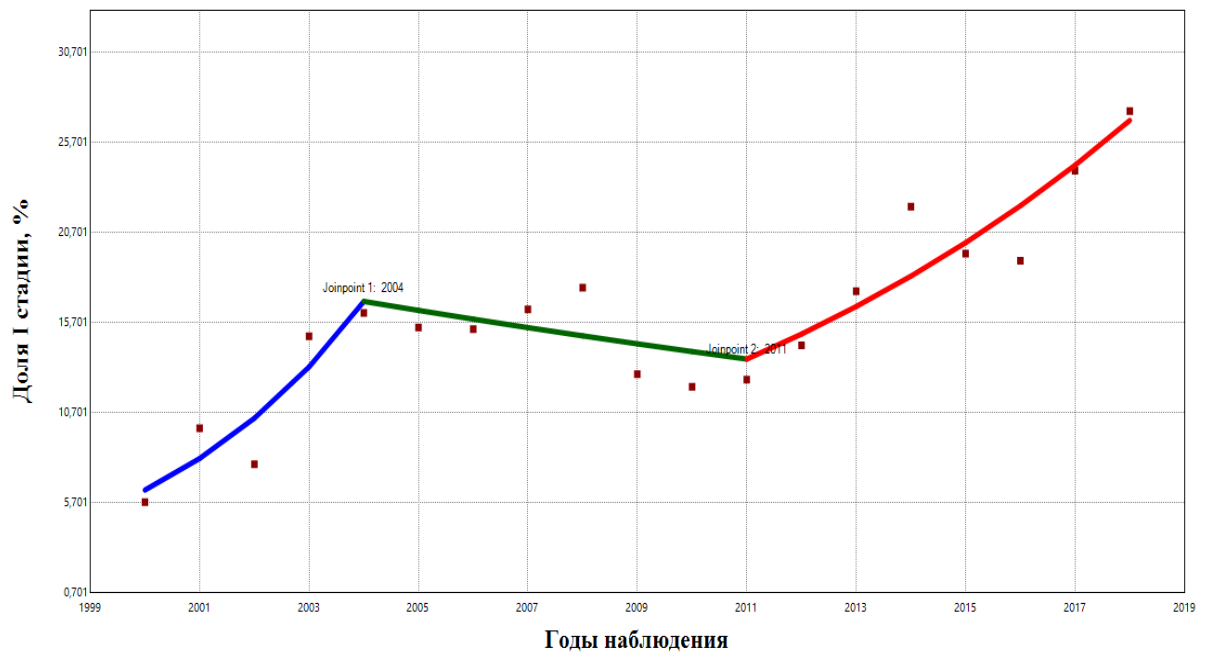
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

C3334: 2 Joinpoints



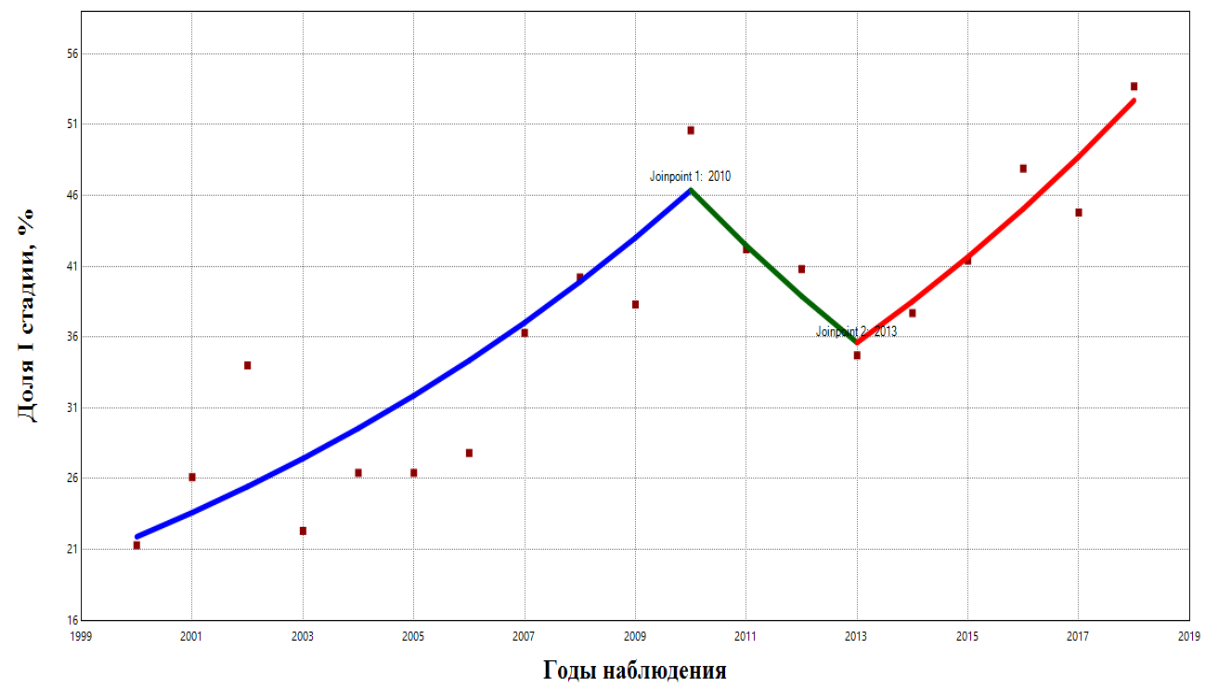
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

C50: 2 Joinpoints



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

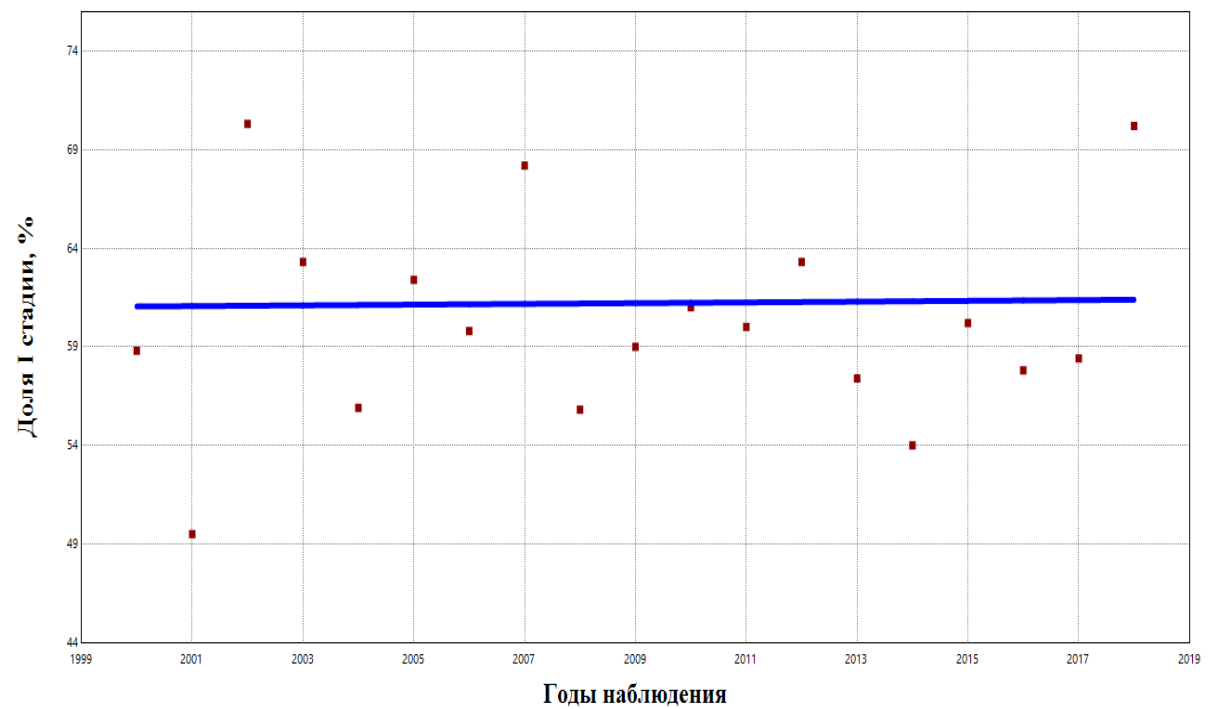
C53: 2 Joinpoints



■ Observed — 2000,0-2010,0 APC = 7,79* — 2010,0-2013,0 APC = -8,42 — 2013,0-2018,0 APC = 8,16*

* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 2 Joinpoints.

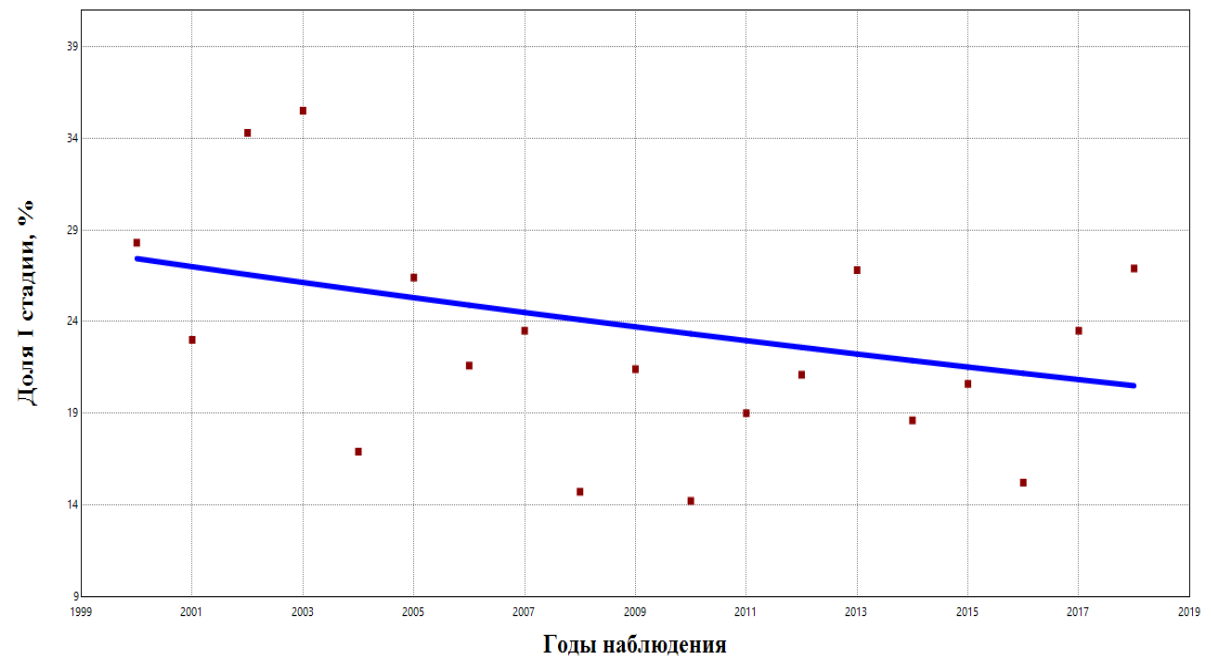
C54: 0 Joinpoints



■ Observed — 2000,0-2018,0 APC = 0,03

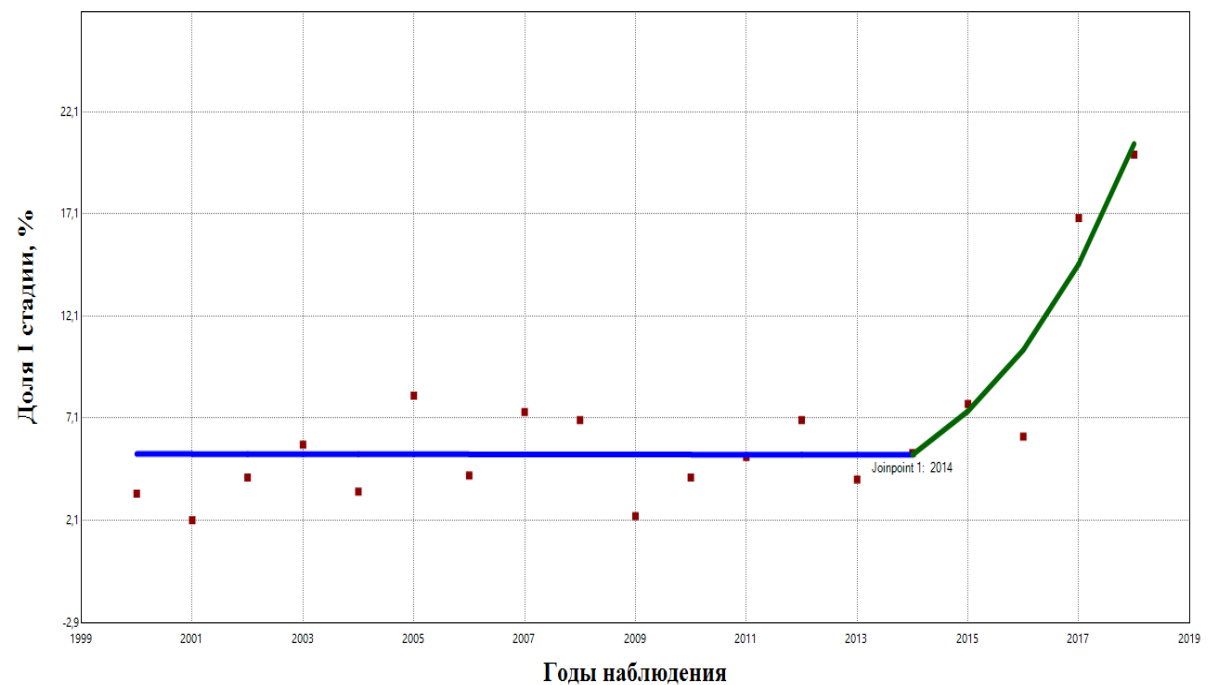
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C5657: 0 Joinpoints



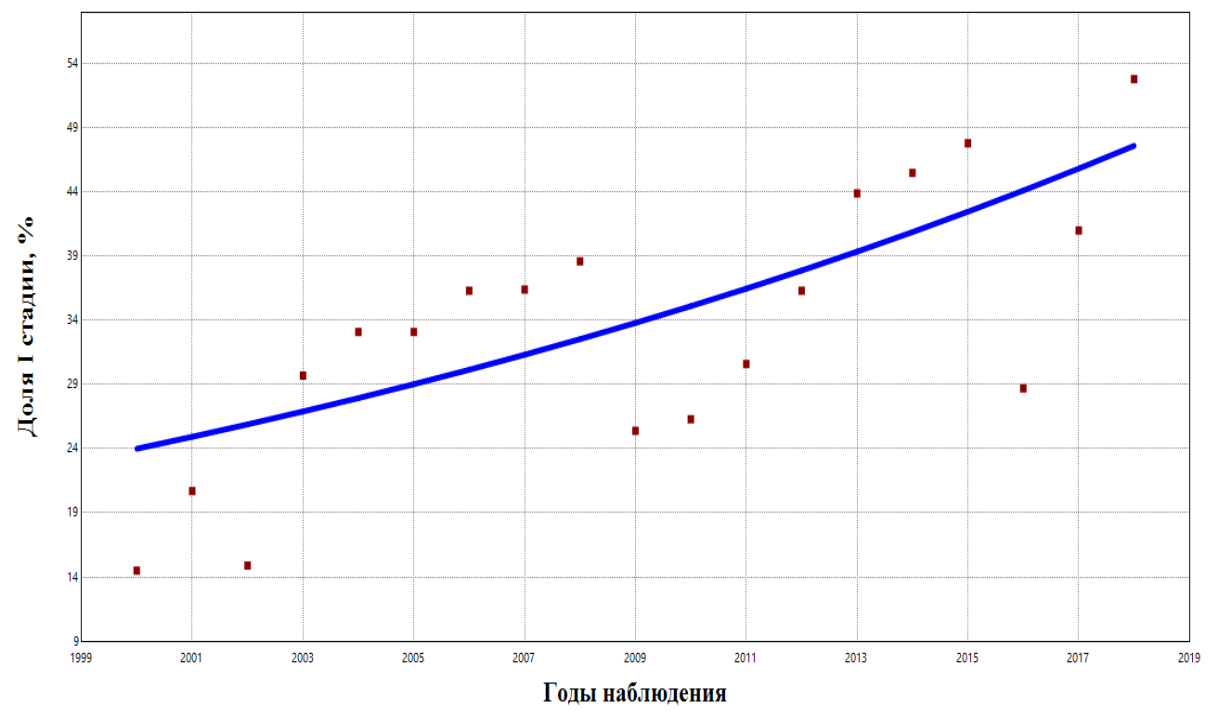
* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.

C61: 1 Joinpoint



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 1 Joinpoint.

C64: 0 Joinpoints



■ Observed — 2000,0-2018,0 APC = 3,88*

* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: 0 Joinpoints.