

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

На правах рукописи

Лебедева Людмила Николаевна

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

Специальности:

14.01.12 - онкология

14.02.03 - общественное здоровье и
здравоохранение

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор М.Ю. Вальков

доктор медицинских наук А.В. Красильников

Архангельск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СТР.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. Популяционная характеристика эпидемиологии и выживаемости при раке ободочной кишки (обзор литературы)	15
1.1. Канцер-регистры	15
1.2. Заболеваемость и смертность	16
1.2.1. Эпидемиологические модели РОК	16
1.2.2. Структура заболеваемости	19
1.2.2.1. Стадия	19
1.2.2.2. Возраст	19
1.2.2.3. Пол	20
1.2.2.4. Локализация опухоли	21
1.2.2.5. Морфология опухоли	21
1.2.2.6. Место жительства	21
1.2.3. Эпидемиологические факторы риска рака ободочной кишки	22
1.2.3.1. Диета	23
1.2.3.1.1. Мясо и рыба	23
1.2.3.1.2. Пищевые волокна	24
1.2.3.1.3. Фрукты и овощи	24
1.2.3.1.4. Жир	25
1.2.3.1.5. Молочные продукты	25
1.2.3.1.6. Сахар	26
1.2.3.1.7. Фолиевая кислота и селен	26
1.2.3.1.8. Витамины В6 и В12	28

1.2.3.1.9. Кальций и витамин D	28
1.2.3.2. Ожирение	30
1.2.3.3. Рост	31
1.2.3.4. Физическая активность	31
1.2.3.5. Алкоголь и табак	32
1.2.3.6. Нестероидные противовоспалительные препараты	33
1.2.3.7. Статины	34
1.2.3.8. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и оральные контрацептивы	34
1.2.3.9. Другие заболевания	35
1.2.3.10. Инфекции	36
1.2.3.11. Рак в анамнезе	36
1.2.3.12. Ионизирующее излучение	37
1.2.3.13. Семейный анамнез	37
1.2.3.14. Профессиональные вредности	38
1.3. Популяционная оценка выживаемости при раке ободочной кишки	38
1.3.1. Динамика выживаемости	38
1.3.2. Факторы прогноза выживаемости	40
1.4. Характеристика Национального проекта «Здоровье»	41
1.4.1. Цели и задачи проекта	41
1.4.2. Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в Архангельской области (реализация 2 этапа Национального проекта «Здоровье» 2009-2012 гг.)	43
1.5. Характеристика организации онкологической помощи в Архангельской области	44
ГЛАВА 2. Материалы и методы	47
2.1. Формирование баз данных для анализа	47

2.1.1. Характеристика и ход выборки для анализа заболеваемости	47
2.1.2. Характеристика и ход выборки для анализа выживаемости, среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости	49
2.2. Методы оценки эпидемиологических показателей	51
2.2.1. Структура	51
2.2.2. Методы оценки заболеваемости	51
2.2.3. Методы оценка выживаемости	52
2.2.4. Методы проведения среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости при РОК и расчёта нагрузки на лечебно-профилактические учреждения.	53
ГЛАВА 3. Рак ободочной кишки: структура и динамика эпидемиологических показателей	55
3.1. Анализ структуры первичных опухолей ободочной кишки на примере канцер-регистра Архангельской области	55
3.2. Анализ динамики заболеваемости раком ободочной кишки	65
ГЛАВА 4. Выживаемость больных раком ободочной кишки: популяционное регистровое исследование	74
4.1. Общая популяционная характеристика выживаемости больных раком ободочной кишки	74
4.2. Медико-социальный анализ факторов прогноза выживаемости при раке ободочной кишки	75
4.3. Многофакторный анализ выживаемости	84
ГЛАВА 5. Среднесрочный прогноз заболеваемости и выживаемости при раке ободочной кишки по данным популяционного регистра, расчёт нагрузки на подразделения ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)	100
ВЫВОДЫ	112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ННРСС - неполипозный колоректальный рак
- АО – Архангельская область
- АОКР – Архангельский областной канцер-регистр
- БДХ – без дополнительных характеристик
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- Гр – Грей, единица поглощенной дозы радиации, СИ
- ЗГТ - заместительная гормональная терапия
- ИМТ - индекс массы тела
- КРР – колоректальный рак
- МАИР - Международная ассоциация по исследованию рака
- НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
- ОК - оральные контрацептивы
- ОР - отношение рисков
- ОСВ - опухолеспецифическая выживаемость
- РКИ - рандомизированное контролируемое исследование
- РОК - рак ободочной кишки
- ЦОГ-2 - циклооксигеназа-2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ежегодно во всем мире раком ободочной кишки (РОК) заболевают около 1 000 000 и погибают более 500 000 человек. При этом, согласно прогнозам, абсолютное число случаев будет увеличиваться в течение как минимум двух следующих десятилетий в результате увеличения и старения населения как развитых, так и развивающихся стран [25, 30, 252]. Эта опухоль является одной из основных причин онкологической смертности [15, 118, 128], занимает третье место по распространённости. Отмечаются существенные различия в уровнях заболеваемости РОК между странами: самые высокие показатели для обоих полов зарегистрированы в Чехии, Японии, Новой Зеландии, Австралии, Германии и США у чернокожих, самые низкие отмечаются в Африке, Центральной, Южной Америке, в Индии и Пакистане. Размах показателей составляет от 4-5 до 40-45 на 100 000 человек [144, 161].

В России заболеваемость РОК у лиц обоих полов составляет 20 случаев на 100 000 населения, смертность - 13 на 100 000 населения. За последние 20 лет эта опухоль переместилась в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на третье место, после рака лёгкого и желудка [26]. Мужчины заболевают РОК в 1,5 раза реже, чем женщины. В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю РОК приходится 4,3% у мужчин и 7,9% у женщин. Соотношение заболеваемости и смертности в России держится на уровне 1:0,7, что выше, чем в развитых странах. Данное обстоятельство обусловлено главным образом тем, что при первичном обращении пациентов к врачу распространённые формы рака (III-IV стадии) устанавливают у 71,4% больных РОК [26, 63, 66].

Но показатель смертности, имеющий большое значение, в значительной мере отражает уровень заболеваемости, особенно при опухолях, отличающихся высокой летальностью. Поэтому наиболее адекватным измерением эффективности лечебно-диагностических мероприятий, как на госпитальном, так и популяционном уровне, является выживаемость [42, 113].

Анализ эпидемиологических показателей заболеваемости и выживаемости в ряде стран Западной Европы и в Северной Америке проводится на основе данных раковых регистров, осуществляющих индивидуальную электронную регистрацию и прослеживание онкологических больных, проживающих на определённой территории от момента установления заболевания до смерти. Уровни регистров варьируют от региональных и национальных [103, 227] до глобальных [128, 201]. В России первый популяционный раковый регистр был создан в 1993 г. Санкт-Петербурга под руководством В.М. Мерабишвили. Он является пионером в проведении отечественных эпидемиологических исследований. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) ведётся с 1993 года, международный аудит подтвердил его дееспособность [246], по его материалам опубликованы анализы эпидемиологии и выживаемости при различных локализациях рака [49, 189, 246].

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

Цель исследования

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

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

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

Новизна исследования

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

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

На большом количестве наблюдений, превышающем 4000, проведен углубленный популяционный анализ факторов, влияющих на выживаемость

больных РОК с оценкой степени их влияния на прогноз, дан аргументированный прогноз уровней заболеваемости и выживаемости на среднесрочный период.

Теоретическое значение

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

Практическая значимость

Эпидемиологическая характеристика РОК в Архангельской области по данным регионального канцер-регистра и разработанный на ее основе среднесрочный прогноз являются показанием к разработке оптимальной программы ранней диагностики и лечения данной категории больных и перераспределению ресурсов здравоохранения, выделяемых на борьбу с этой патологией. В исследовании были рассчитаны стандартизованные по возрасту (мировой стандарт ВОЗ, 2000) [75, 238] показатели заболеваемости, что позволяет их сравнивать с аналогичными показателями в различных

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

Внедрение в практику

Использованные в исследовании методы оценки заболеваемости и выживаемости могут быть применены в территориях, располагающих действующими популяционными раковыми регистрами. Для корректной оценки факторов, влияющих на показатели заболеваемости и выживаемость необходим достаточный по времени (не менее 10 лет) опыт ведения регистра. По итогам работы планируется издание методических рекомендаций, данные исследования планируется использовать в качестве фрагмента монографии. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) для преподавания студентам лечебного, педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов, а также врачам, обучающимся на факультете повышения квалификации по специальности онкология.

Методология и методы исследования

Проведена оценка структуры и динамики эпидемиологических показателей при РОК в 2000-2010 гг. на основе данных АОКР. Анализ проведён графическим методом с построением графиков распределения и кривых заболеваемости. Значимость линейных трендов заболеваемости для всей когорты и отдельных подгрупп с определением значения ежегодного среднего прироста (убыли) была оценена с помощью регрессионного анализа в программе Joinpoint, USA. Стандартизация по возрасту осуществлена прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ.

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

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

Научные положения, выносимые на защиту

1. За анализируемый период отмечен рост стандартизованных показателей заболеваемости РОК для обоих полов в АО и РФ до уровня, близкого к таковому в экономически развитых странах, при значительно более высоком уровне смертности за счет большей пропорции распространенных стадий.
2. Индивидуальные данные популяционного ракового регистра обеспечивают новую возможность оценки структуры и динамики эпидемиологических показателей с детализацией по полу, возрасту и месту проживания больных, локализации, гистологическому варианту и стадии опухоли.
3. Показатели опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО имеют слабую тенденцию к росту, но значительно ниже таковых в развитых

странах. Введение Национального проекта «Здоровье» только частично объясняет этот рост, главным образом, связанный с увеличением частоты применения радикального хирургического и комбинированного лечения.

4. В 2018 г. прирост заболеваемости и показатель заболеваемости могут составить дополнительно 18% и 38 случаев на 100000 населения, соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5- летней выживаемости 59% и 37%, соответственно.

Апробация работы

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

Основные ее положения доложены:

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

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 4 из них являются статьями в научных изданиях из списка ВАК, 9 – в материалах конференций, в том числе 4 – международных конгрессов.

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1.

Популяционная характеристика эпидемиологии и выживаемости при раке ободочной кишки (обзор литературы)

1.1 Канцер-регистры

Сбор данных о заболеваемости и смертности от РОК, как и от других злокачественных новообразований, в России проводится главным образом на основании анализа учётных статистических форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», где сведения представляются для всего населения региона, а также с разбивкой по полу, возрастным группам и месту проживания. Более тонкий анализ, например, с учётом двух и более признаков, различных гистологических вариантов, локализации опухоли в пределах анатомической области на основании этой статистической формы невозможен.

Подобный эпидемиологический анализ возможен только на основании данных популяционных регистров – системы персонального учёта больных с момента первичной диагностики злокачественной опухоли до смерти [29, 53]. Данные о случаях рака собираются из популяционных раковых регистров во всем мире, это даёт возможность оценить глобальные эпидемиологические тренды и сравнить уровни заболеваемости и выживаемости между странами [54, 128]. Раковые регистры играют ключевую роль в борьбе со злокачественными опухолями. Их данные являются основным источником не только для эпидемиологических исследований, но и для планирования и оценки медицинских услуг, профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний [47, 62, 123].

По территориальному охвату регистры могут быть региональными, национальными [103, 227], глобальными [128, 201]. В 1993 г. в России был организован первый Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга под руководством В.М. Мерабишвили, являющимся пионером в проведении отечественных эпидемиологических исследований. Исследования эпидемиологии и выживаемости при РОК на популяционном уровне проводились в Финляндии, Швеции, Норвегии, Дании, Нидерландах, Великобритании, Польше, Шотландии, США, в развивающихся странах [88, 89, 123, 128]. В России такие исследования единичны [6, 17, 20, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 59]. Ряд популяционных исследований сфокусирован на сравнении уровней выживаемости при РОК не только между территориями, но и в различные календарные (временные) периоды. Так, в недавно опубликованном анализе Concord-2 при существенной разнице в 5-летней относительной выживаемости при РОК между странами (28-75%), отмечены положительные сдвиги в выживаемости в 2005-2009 гг. по сравнению с более ранними временными периодами [78]. Предполагается, что эти сдвиги отражают улучшение как ранней диагностики и скрининга, так и лечения РОК. Другими направлениями популяционного анализа по данным раковых регистров являются оценка эффективности изменений в практике диагностики и лечения злокачественных опухолей, изучение отклика на введение государственных и региональных программ в здравоохранении [48].

1.2. Заболеваемость и смертность

1.2.1. Эпидемиологические модели РОК

Заболеваемость и распространённость РОК варьируют в широких пределах: от 2-5 случаев на 100000 населения в странах Африки и Азии до 40-45 на 100000 населения в Западной Европе и США [14, 24, 118, 144, 246]. Во всем мире ежегодно регистрируется около 400 000 случаев смерти от рака ободочной кишки [95, 144], что делает РОК четвертой по частоте причиной

смерти от раковых заболеваний [15, 24, 33, 118, 158, 127]. При этом если в Северной Америке, Новой Зеландии, Австралии и Западной Европе смертность от РОК у мужчин и женщин значительно сократилась [95, 144], то в некоторых странах Восточной Европы она каждые 5 лет увеличивается на 5-15% [158]. Пожизненный риск развития рака толстого кишечника в США составляет примерно один из 20 (5%) и варьирует в зависимости от индивидуальных факторов риска [81].

В России заболеваемость РОК у лиц обоих полов в России составляет 20 случаев на 100 000 населения, смертность - 13 на 100 000 населения. За последние 20 лет эта опухоль переместилась в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации с шестого на третье место, после рака лёгкого (26,5%) и желудка (14,2%) [26]. Мужчины заболевают РОК в 1.5 раза реже, чем женщины. В структуре смертности от злокачественных новообразований на долю РОК приходится 4,3% у мужчин и 7,9% у женщин. Соотношение заболеваемости и смертности в России держится на уровне 1:0,7, что выше, чем в развитых странах. Данное обстоятельство обусловлено главным образом тем, что при первичном обращении пациентов к врачу распространённые формы рака (III-IV стадии) устанавливают у 71,4% больных РОК [2, 25].

Различается динамика уровней заболеваемости. Если в зонах исторически высокого риска (США, Новая Зеландия, Канада) показатели заболеваемости РОК стабилизируются или снижаются, то в Японии, Корее, Китае и странах Европы (Словакия, Словения, Чехия, Испания), где ещё недавно риск заболеть РОК был сравнительно невысок [141, 162], она стремительно растёт. Начиная с середины 1990-х годов тенденцию расхождения между возрастающей заболеваемостью и снижающейся смертностью в развитых странах объясняют улучшением диагностики вследствие увеличения доступа к эндоскопической колоноскопии, в том числе в рамках популяционного скрининга [162], и положительными сдвигами в лечении [184]. Однако в странах с ограниченными ресурсами и

инфраструктурой здравоохранения, в том числе Мексике, Бразилии, Центральной и Южной Америке, Румынии, России и в Восточной Европе [28, 52, 162], уровень смертности продолжает существенно расти.

Показатели заболеваемости РОК ниже всего в Африке, Южной и Центральной Азии, Южной Америке. В этих экономически развивающихся регионах мира низкие показатели заболеваемости и смертности от РОК могут отражать низкую распространенность известных факторов риска. В то же время, главной причиной низких уровней заболеваемости следует считать низкую ожидаемую продолжительность жизни: население не «доживает» до своего колоректального рака, поскольку наиболее инцидентным он становится среди старших возрастных групп [98, 193, 198, 202, 225]. Необходимость внедрения скрининговых программ РОК в экономически развивающихся странах Азии, Южной Америки и Африки ставится под сомнение, учитывая низкие показатели заболеваемости и смертности, существенное бремя инфекционных заболеваний, и ограниченные ресурсы в этих областях [140, 192].

В России стандартизованные показатели заболеваемости на 100 000 мужского и женского населения увеличились с 13,0 до 15,8, и с 10,8 до 12,7 в 2000 и 2010 годах, соответственно. Менее существенно увеличились за указанный период и соответствующие стандартизованные показатели смертности: с 9,3 до 10,2 для мужчин и с 7,2 до 7,5 для женщин [11].

В США заболеваемость РОК (грубый показатель) в 2003-2007 годы у мужчин была зарегистрирована на уровне 57,2 случаев, у женщин – 42,5 на 100 000 населения, смертность – 21,2 и 14,9 соответственно [114], что характеризует значительно более высокий, чем, например, в России, уровень заболеваемости. В течение последних десятилетий уровни заболеваемости и смертности при РОК в США снижаются и становятся все более значимым, в 3-3,5 раза, разрыв между показателями заболеваемости и смертности [114].

Таким образом, можно выделить три модели динамики заболеваемости и смертности при РОК:

1. *Западная* – характеризуется высоким, но стабильным, либо снижающимся уровнем заболеваемости, снижающимся уровнем смертности, большим разрывом между уровнями заболеваемости и смертности. Это модель, характерная для экономически развитых стран.

2. *Восточно-Европейская*, характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности, при этом оба этих показателя растут и их значения мало отличаются друг от друга. Это модель, представленная в странах с довольно высокой ожидаемой продолжительностью жизни населения, но ограниченными ресурсами и инфраструктурой здравоохранения.

3. *Характерная для стран с низким и очень низким уровнем экономики* – отличается низким уровнем и заболеваемости, и смертности. При этом оба показателя практически идентичны по значению. Низкие уровни заболеваемости в этих странах обусловлены, главным образом, двумя факторами: низкой ожидаемой продолжительностью жизни и преобладанием растительных продуктов в диете.

1.2.2. Структура заболеваемости

1.2.2.1. Стадия

По данным исследования на базе данных SEER-Medicare [80], локализованные стадии выявлялись у 36-42%, регионарные метастазы у 34-41% и отдалённые метастазы у 17-25% больных в зависимости от пола и расы.

1.2.2.2. Возраст

Возраст является главным фактором риска заболеть РОК [73, 74]. По данным исследования на базе данных SEER-Medicare, средний возраст пациентов с диагнозом РОК с 1992 по 2000 гг. с годами увеличивался [172]. В США вероятность развития инвазивного РОК у лиц в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1 к 110 для мужчин и 1 к 139 для женщин. У лиц в возрасте

старше 70 лет заболеваемость увеличивается до 1 к 22 для мужчин и 1 к 24 для женщин. Заболеваемость РОК в США у населения старше 50 лет в 15 раз выше, чем в возрасте 20-49 лет [81]. В Великобритании в период между 2008 и 2010 годами 73% случаев РОК были диагностированы у людей в возрасте 65 лет и старше. Коэффициенты заболеваемости резко возрастают после 50-летнего возраста, самые высокие показатели в возрастной группе 85 + [18, 39, 98, 193, 198, 202, 225].

Средний возраст пациентов РОК в России составляет 66,5-67,8 лет [26].

1.2.2.3 Пол

В Великобритании РОК у пациентов в возрасте 45 лет и старше значительно чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и эта разница является наибольшей в возрасте от 65 до 74, когда соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет примерно 17:10. В возрасте 85 + соотношение уровней заболеваемости мужчины: женщины уменьшается примерно до 15:10 [98, 99, 147, 2029, 225]. По данным исследования SEER-Medicare, среди пожилых пациентов с диагнозом РОК с 1992 по 2000 гг. с годами также зарегистрировано увеличение доли женщин [172]. В 2010 году было 40695 новых случаев рака кишечника в Великобритании: 22 834 (56%) у мужчин и 17 861 (44%) у женщин, что даёт соотношение мужчин и женщин 13:10 [156, 242, 243]. В Дании в 2004-2009 гг. в 51,5% случаев РОК был выявлен у женщин, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составлял 74 года [201].

Но это, главным образом, обусловлено генеральными популяционными различиями: общая продолжительность жизни женщин выше, чем у мужчин. Поэтому при стандартизации по возрасту, показатели заболеваемости РОК у мужчин остаются более высокими, чем у женщин. Так, в 2008 году стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости в США составляли 34,1 на 100000 мужчин и 25,0 на 100000 женщин [95]. В Западной Европе заболеваемость РОК мужчин также превышает таковую у женщин,

стандартизированный по возрасту показатель у мужчин колеблется от 27,6 на 100000 в Финляндии до 60,7 на 100000 в Чехии [127].

1.2.2.4 Локализация опухоли

К правым отделам ободочной кишки относятся слепая, восходящая, поперечно-ободочная кишка и печеночный изгиб, к левым – селезеночный изгиб, нисходящая, сигмовидная кишка. Существуют клинические и прогностические различия между опухолями левой и правой части кишечника.

По данным литературы, РОК диагностируется в левой части кишечника чаще, чем в правой [13]. В Великобритании в 2007 – 2009 годы около 60% опухолей кишечника были диагностированы в нисходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении, прямой кишке и анусе [156, 242, 243]. По другим данным, дистальные отделы толстой кишки поражаются в 70% всех случаев [172].

1.2.2.5 Морфология опухоли

Большинство, до 90%, случаев рака толстого кишечника составляют аденокарциномы, происходящие в основном из аденоматозных полипов (аденом) [58, 195]. Последние являются доброкачественными опухолями, которые развиваются из нормальных клеток слизистой оболочки толстой кишки и присутствуют примерно у трети населения Европы и США [193].

Доля слизеобразующих опухолей, характеризующихся агрессивным течением, составляет 6-19% [130]. Описана более высокая частота муцинозных гистотипов для проксимальных опухолей толстой кишки [130, 179].

1.2.2.6 Место жительства

По данным регистровых исследований из Индии и Аргентины риск заболеть РОК ниже у жителей сельских местностей [122, 159]. Вероятно,

жители городов подвержены более высокому риску РОК вследствие большей подверженности факторам риска, включающим «западный» тип диеты, и вероятности дожить до более пожилого возраста.

Но в развитых странах эти различия не столь существенны: так, заболеваемость РОК в США выше в сельской местности по сравнению с городским [170]. По другим данным, чернокожие мужчины, проживающие в городах, имеют более высокий риск развития колоректального рака, чем таковые из сельской местности [116]. Кроме того, в США в сельской местности РОК чаще выявляется на более поздней стадии [226], что характеризует меньшую доступность медицинской помощи у селян.

1.2.3. Эпидемиологические факторы риска рака ободочной кишки

Эксперты полагают, что около 57% случаев рака кишечника у мужчин и 52% у женщин в Великобритании связаны с образом жизни и факторами окружающей среды [210].

Заболеваемость раком кишечника, как правило, выше в группах населения, придерживающегося диеты «западного» типа, western diet. В этих группах населения, как правило, много людей с избыточным весом и ожирением, часто это сопровождается низким уровнем физической активности [188].

В Испании [184] и других странах Южной и Восточной Европы [107] наблюдается рост заболеваемости РОК. Исследователи связывают это с изменением пищевых привычек населения, в том числе более высоким уровнем потребления сахара и красного и обработанного мяса, снижением потребления пищевых волокон [135], а также снижением физической активности. Анализ главных факторов, способных оказать влияние на заболеваемость РОК, был проведен в нескольких эпидемиологических исследованиях.

1.2.3.1. Диета

1.2.3.1.1. Мясо и рыба

Имеются убедительные и непротиворечивые доказательства того, что употребление красного и обработанного мяса увеличивает риск развития рака кишечника. Необходимо выяснить, снижает ли потребление рыбы (и каких сортов) развитие РОК. В большинстве исследований красным мясом называется говядина, телятина, свинина, баранина и мясо ягненка (свежее или замороженное), обработанным – мясо, сохранённое любым другим способом: ветчина, бекон, сосиски, паштеты и мясные консервы.

По крайней мере, четыре метаанализа показали на 17-30% повышенный риск рака кишечника в связи с потреблением 100-120 г/день красного мяса и 9-50% повышенный риск развития РОК при потреблении 25-50 г/день обработанного мяса [108, 175, 200, 224]. По оценкам 2011 года, около 21% рака кишечника в Великобритании в 2010 году были связаны с потреблением красного и обработанного мяса [207].

Вероятно, существует допустимый порог риска потребления мясных продуктов. Так, совокупный анализ исследований случай-контроль в Великобритании не привел к обнаружению влияния потребления 50 г/день красного или обработанного мяса на риск рака кишечника, но количество участников было сравнительно небольшим (менее 600 больных раком кишечника среди «случаев»), а количество потребляемого мяса было относительно небольшим [237].

Мета-анализ 2007 года показал 3-процентное снижение заболеваемости РОК на каждые 100 г употребляемой в пищу рыбы в неделю (данные статистически незначимы) [138]. Мета-анализ 2009 года [153] и более поздние большие когортные исследования в Японии [239] и Америке [120] не нашли никакой связи между потреблением рыбы и заболеваемостью РОК. Таким образом, защитное влияние «рыбной» диеты пока не доказано, но её, по крайней мере, можно считать безопасной в отношении риска рака прямой и ободочной кишки.

1.2.3.1.2. Пищевые волокна

В последние несколько лет появились убедительные доказательства защитного эффекта пищевых волокон. Исследования показывают, что потребление пищевых волокон (в частности, хлопьев и цельных зёрен) снижает риск развития РОК [256].

Мета-анализ 25 проспективных исследований 2011 года с участием почти двух миллионов участников показал, что риск заболеть РОК снижался на 10% на каждые потребляемые 10 г/день пищевых волокон [84]. Было подсчитано, что около 12% случаев РОК в Великобритании в 2010 году были связаны с тем, что люди едят меньше, чем 23 г/день пищевых волокон [210].

При потреблении 90 г/день цельного зерна выявлено снижение риска развития РОК примерно на 20% [210].

1.2.3.1.3. Фрукты и овощи

Имеются противоречивые данные о связи между потреблением некрахмалистых овощей и фруктов и снижением риска развития РОК [210, 256].

В мета-анализе были обобщены данные о более чем 1,5 млн. человек. Он показал, что риск развития РОК уменьшается на 2% на каждые 100 г/день употребляемых овощей [83]. Этот анализ также показал, что увеличение потребления фруктов или овощей с очень низкого уровня до примерно 100-200 г/день приводит к снижению риска развития РОК примерно на 10%. Но дальнейшее увеличение суточного количества потребляемых овощей и фруктов не снижает риск развития РОК.

В недавнем систематическом обзоре был сделан вывод о том, что существует “весьма ограниченное количество достоверных доказательств связи между потреблением чеснока и снижением риска развития РОК” [169]. Однако в другом, более раннем обзоре, сделан вывод, основанный на результатах рандомизированных контролируемых исследований на больных РОК и животных [197] о том, что чеснок, возможно, защищает от

возникновения РОК. Эти эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что употребление 5-6 зубчиков сырого или вареного чеснока в неделю снижает риск развития РОК примерно на 30%.

1.2.3.1.4. Жир

Содержание жира в рационе питания, вероятно, не оказывает влияния на риск развития РОК, хотя продукты с высоким содержанием жиров (например, мясо) и последствия их избыточного потребления (например, ожирение) связаны с повышенным риском развития рака кишечника. В мета-анализе 2011 года с использованием данных о более чем 450000 участников, не найдено независимой связи между применением пищевых жиров и уровнем заболеваемости РОК [182].

1.2.3.1.5. Молочные продукты

Данные свидетельствуют, что потребление молока приводит к снижению риска развития РОК, но потребление сыра может увеличить его.

Систематический анализ объединённых данных от почти 1,2 млн больных РОК в когортных сериях и исследованиях случай-контроль показал, что риск развития рака был сокращен на 16% при потреблении до 400 г/день общей молочной продукции [84]. При этом снижение риска развития РОК в целом наблюдалось лишь при уровне потребления молочных продуктов более 100 г/день. Потребление 200 г молока в день было связано с девятипроцентным снижением риска развития РОК. При потреблении 500-800 сутки молока, риск заболеть раком кишечника снижается на 20-30% [112].

Недавнее когортное исследование с более 45 000 итальянских участников (около 200 из которых имели диагноз РОК) показало, что при потреблении в среднем 65 г/день для мужчин и 98 г/день для женщин йогурта снижается риск развития РОК на 53% у мужчин и 31% у женщин [204].

1.2.3.1.6. Сахар

В двух мета-анализах была изучена связь между потреблением сахара и риском развития РОК с помощью измерения гликемического индекса или гликемической нагрузки [142, 196]. Эти анализы были аналогичными по дизайну. Однако в одном исследовании было обнаружено увеличение риска развития рака на 18-26% для группы высокого уровня потребления сахара по сравнению с низким [142], в то время как во втором связь между потреблением сахара и риском развития РОК не была обнаружена [196]. В более позднем анализе, где изучалось влияние сахаросодержащих газированных напитков, не выявлено влияния на заболеваемость РОК [262].

1.2.3.1.7. Фолиевая кислота и селен

Селен может быть получен человеком из продуктов питания (в частности, из бразильских орехов) и пищевых добавок. Доказательства его влияния на риск развития рака кишечника являются неоднозначными. В 2011 был проведен мета-анализ, в котором на 27 исследованиях показано, что высокое потребление фолиевой кислоты (диетическое плюс добавки) было связано с 15-процентным снижением риска развития РОК. Однако эффект был значимым только для исследований случай-контроль, и не был значительным в когортных исследованиях пищевых фолатов [166].

И, наоборот, в 2010 году был проведен систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых не было выявлено существенного влияния фолиевой кислоты на риск развития РОК [115]. В 2005 году был проведен мета-анализ, который показал 25%-е снижение риска развития РОК при высоком потреблении фолиевой кислоты [225].

В мета-анализ 2009 года, включавшем три исследования, не обнаружено эффекта от приема препаратов фолиевой кислоты в течение менее трёх лет, но более длительный приём этих препаратов приводил к повышению риска развития предраковых аденом кишечника и РОК на 35%

[129]. Большое исследование дизайна случай-контроль выявило значительное увеличение риска развития рака кишечника у людей с более высоким уровнем циркулирующей фолиевой кислоты [143]. Некоторые эксперты предположили, что фолиевая кислота играет двоякую роль в развитии РОК, в которой умеренное потребление фолиевой кислоты до развития предраковых опухолей снижает риск развития аденомы, но повышенная доза фолиевой кислоты после образования аденомы повышает риск развития РОК [151].

Эти предположения базируются на неоднозначных данных из других эпидемиологических исследований. В обзоре, посвящённом анализу когортных исследований по химиопрофилактике РОК, не найдено никакого существенного влияния фолиевой кислоты по сравнению с плацебо на развитие рецидивов аденомы или увеличение заболеваемости аденомой [115]. Однако в опубликованном годом позднее крупном проспективном исследовании было показано снижение риска развития РОК на 31% для людей с высоким потреблением фолиевой кислоты в период 12-16 лет до постановки диагноза, но отсутствие эффекта от потребления ее в более недавнем прошлом [177]. Также недавнее крупное когортное исследование из США, оценивавшее отклик на введение рекомендаций по употреблению зерновых продуктов, как источников фолиевой кислоты, показало, что потребление этого витамина в высоких дозах в течение 8,5 лет было связано со снижением риска развития РОК [137].

В 2011 году мета-анализ показал, что у мужчин с наиболее высокой концентрацией селена в крови на 32% ниже риск возникновения РОК по сравнению с мужчинами с низкой его концентрацией, но не обнаружил такой связи у женщин [240]. В систематическом обзоре 2004 года эта ассоциация подтверждена для обоих полов [157]. Однако, по крайней мере три других недавних обзора не привели к выявлению существенного влияния селена на риск развития РОК [115, 121, 205].

1.2.3.1.8. Витамины В6 и В12

Исследования о связи витамина В6 и риском развития РОК только набирают обороты в последние годы, но есть первые доказательства, что витамин В6 может снижать риск развития РОК.

В 2010 году систематический обзор с более 5000 случаев РОК обнаружил, что риск развития РОК уменьшается почти вдвое с увеличением каждой 100 пмоль/мл активной формы витамина В6 в крови, хотя не было выявлено никакого существенного уменьшения рисков при высоком потреблении витамина В6 с пищей и/или с добавками [174].

Между уровнем витамина В12 и риском развития РОК никакой связи установлено не было [125, 168, 178].

1.2.3.1.9. Кальций и Витамин D

Кальций и витамин D совместно снижают риск развития РОК, однако имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что кальций в одиночку практически не влияет на риск развития РОК, поскольку витамин D необходим для адекватного усвоения кальция.

Два мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), опубликованных в 2010 году, выявили, что употребление биологически активных добавок, содержащих кальций, не влияло на риск развития РОК и аденом населения в целом [105, 115]. Но было обнаружено снижение риска развития рецидива аденомы у людей с уже установленной аденомой кишечника в анамнезе на 18-20%. Обзор Cochrane в 2010 году не показал взаимосвязи между приемом пищевых добавок с кальцием и риском развития РОК, поскольку количество исследований было мало, но риск развития рецидива аденома снижался на 26% [251].

Мета-анализ когортных исследований показал, что при высоком уровне потребления кальция (из пищевых продуктов и добавок) снижался риск развития РОК на 22%. Этот обзор показал, что потребление добавочного

кальция только с пищей давало меньший эффект, риск развития РОК снижался на 14% [112].

В крупном РКИ, где исследовалась связь между потреблением витамина D, кальция и риском развития РОК, выявлено снижение риска развития РОК только для лиц с относительно высоким потреблением обоих веществ [249].

Витамин D необходим для нормального усвоения кальция, и многие когортные исследования случай-контроль изучали их взаимодействие, хотя в большинстве РКИ исследовался прием кальция без витамина D, что может объяснить различные результаты при проведении различных типов исследований. Влияние витамина D на состояние здоровья часто оценивается от уровня 25(OH)D, в виде которого циркулирует в крови витамин D. Это наилучший вид витамина D, в котором мы получаем большую часть витамина D при воздействии солнечных лучей, а не из пищевых продуктов или пищевых добавок.

В трёх мета-анализах исследовано влияние 25(OH)D на заболеваемость РОК и колоректальных аденом в 2010 и 2011 годах [134, 187, 259]. В одном из них было найдено, что при приеме больших доз витамина D риск развития РОК был на 12% ниже, чем при низком потреблении. И повышение уровня витамина D на каждые 10 нг/мл было связано с 26% снижением риска развития РОК [187]. В другом было найдено снижение риска развития колоректальных аденом на 18% при увеличении 25(OH)D на каждые 20 нг/мл [259]. В третьем было сообщено о меньшем снижении риска развития РОК - на 15% на каждые 10 нг/мл 25(OH)D [133].

Итак, существуют убедительные доказательства того, что клетчатка защищает от развития РОК. Чеснок, молоко и кальций, вероятно, также оказывают защитное действие. Овощи, фрукты и витамин D могут способствовать снижению риска развития РОК, но данные недостаточны [256]. Существуют убедительные доказательства того, что употребление красного и обработанного мяса увеличивает риск развития РОК. Возможно,

потребление сыра и продуктов питания, содержащих железо, животные жиры и сахар может также увеличить риск, но данные недостаточны. В настоящее время остается неясным, влияет ли прием фолиевой кислоты, рыбы, и селена на риск развития РОК [256].

1.2.3.2. Ожирение

Ожирение связано с повышенным риском развития РОК, особенно у мужчин. Мета-анализы показывают, что риск развития РОК увеличивается на 24-30% на каждые 5 кг/м² увеличения индекса массы тела (ИМТ) для мужчин [145, 176, 216]. Риск РОК повышается на 23% и 53% у мужчин с избыточным весом (ИМТ 25-29,9 кг/м²) и ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) [191]. У женщин данная связь также существует, но выражена слабее. Риск заболевания РОК увеличивается на 9-12% на каждые 5 кг/м² повышения ИМТ [145, 176, 194, 216].

В эпидемиологических исследованиях оценивались также более простые измерения. Так, больший размер талии был связан с увеличением риска развития РОК у мужчин (увеличение риска развития РОК на 33% на каждые 10 см увеличения окружности талии) и женщин (на 16% на каждые 10 см). Увеличение соотношения объема талии и бедер давало такой же эффект у мужчин (увеличение риска развития РОК на 43% на каждые 0,1 единицы увеличения соотношения) и женщин (20% на каждые 0,1 единицы увеличения соотношения) [176].

Женский половой гормон эстроген может изменить связь между ИМТ и риском развития РОК у женщин, однако точный характер этой связи остается неясным. Некоторые исследования обнаружили, что избыточный вес связан с повышенным риском развития РОК среди женщин только в пременопаузе [241] или среди женщин в пременопаузе и постменопаузе, принимающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), но не среди женщин в постменопаузе, не принимающих ЗГТ [235].

Другие исследования, наоборот, свидетельствовали о повышении риска развития РОК с увеличением ИМТ или размера талии в постменопаузе у женщин, не принимающих ЗГТ [149, 194,215].

По оценкам 2011 года, 13% РОК в Великобритании в 2010 году были связаны с избыточным весом или ожирением [211]. Риск развития рака кишечника на 33% выше у людей, которые страдают ожирением (ИМТ более 30), по сравнению с людьми с нормальным весом [187].

Тем не менее, очевидно, что связь между РОК и ИМТ сильнее у мужчин, чем у женщин, ассоциация сильнее у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе [199]. Мета-анализ показал, что риск развития РОК у мужчин увеличивается на 10% с каждыми лишними 5 единицами ИМТ, полученных во взрослом возрасте, у женщин такой связи не выявлено [109]. Риск развития аденом кишечника на 47% выше у людей с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом [203]. Мета-анализы 2013 г. показали, что риск развития РОК выше на 33-41% людей с метаболическим синдромом (сочетание сахарного диабета, артериальной гипертензии и абдоминального ожирения) [124, 164].

1.2.3.3. Рост

Риск развития РОК увеличивается на 11% у женщины и 9% у мужчин с увеличением роста на каждые 5 см [253].

1.2.3.4. Физическая активность

Три последних мета-анализа показывают, что у лиц с большой физической активностью риск развития РОК ниже [145, 153, 255]. У мужчин риск развития РОК может быть снижен до 19-28% при повышении физической активности, у женщин - на 11-32% [145, 153, 255], риск развития аденомы ободочной кишки снижается до 16-30% [145, 255].

Было подсчитано, что более 5% случаев РОК в Великобритании были связаны с низкой физической активностью (выявлен у людей, имеющих

менее 150 минут умеренной интенсивности физической активности в неделю) [208].

1.2.3.5. Алкоголь и табак

Даже умеренное потребление алкоголя увеличивает риск развития РОК. В систематическом обзоре из Великобритании было продемонстрировано увеличение риска развития РОК на 21% при употреблении 1,6-6,2 единиц алкоголя в день (1,6 единицы – это количество алкоголя меньше одного стандартного стакана красного вина или около 280 мл пива), по сравнению с непьющими или редко пьющими [123]. Также обнаружено увеличение риска на 52% при потреблении 6,2 единиц (3 стакана вина или 0,5 литра пива) или выше в день по сравнению с непьющими или редко пьющими. Показано увеличение на 7% риска на каждые 10 г/день (примерно 1 единица) потребляемого алкоголя [126]. Подсчитано, что более 11% случаев РОК в Великобритании связаны с потреблением алкоголя [209].

По данным четырех мета-анализов [93, 153, 1807, 245] и согласно отчету Международной ассоциации по исследованию рака (МАИР) от 2009 года [228], курение связано с увеличением риска развития рака кишечника. Два мета-анализа, которые включали только проспективную когорту, показали, что курильщики сигарет имеют выше риск развития рака кишечника на 20-21% по сравнению с некурящими людьми [153, 245]. Однако в двух других мета-анализах, в которые вошли некоторые исследования случай-контроль, этот эффект не был статистически значимым [93, 180].

В трех мета-анализах показано увеличение риска развития РОК на 17-25% у экс-курильщиков по сравнению с никогда некурящими [93, 180, 245]. В одном из мета-анализов выявлено увеличение риска развития РОК для бывших и нынешних курильщиков в сочетании (постоянных курильщиков) на 18% выше по сравнению с никогда не курившими [93]. В трех мета-анализах оценено влияние курения на риск развития РОК для мужчин и

женщин отдельно, и найдено увеличение риска на 18-38 % для курящих мужчин, и незначительное увеличение риска для курящих женщин (5-9%), по сравнению с никогда некурившими [93, 153, 245].

В четырех мета-анализах обнаружено, что риск развития РОК неуклонно растет с числом выкуриваемых за день сигарет: около 7-11% увеличение риска на каждые 10 сигарет [93] и 18%-е увеличение при выкуривании 20 сигарет в день [153, 180] и количеством выкуриваемых сигарет в целом: увеличение риска примерно на 9 % на каждые 10 лет при выкуривании одной пачки в день [180].

Один мета-анализ показал, что риск развития РОК выше у людей, которые начали курить в более молодом возрасте [180]. Риск развития аденоматозных полипов у курильщиков более чем в два раза выше по сравнению с никогда некурившими [93]. В исследовании, опубликованном в 2011 году, около 8 % случаев РОК в Великобритании в 2010 году были вызваны курением [207].

1.2.3.6. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Недавний анализ результатов двух рандомизированных исследований в Великобритании и Швеции показали, что применение низких доз аспирина (75 мг/сутки) в течение от 1 до 8,6 лет приводит к снижению риска смерти от РОК на 39% [221]. Это исследование и последующий метаанализ восьми рандомизированных исследований пришли к заключению, что повышение дозы аспирина более 75мг/сутки не приводит к улучшению данного показателя [221, 222]. В другом метаанализе показано, что регулярный прием аспирина снижает риск от смерти от РОК на 42% [76].

Механизм действия НПВП при профилактике РОК полностью не известен, но считается, они, подавляя фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), ингибируют рост полипов [218]. Два рандомизированных исследования подтвердили, что аспирин уменьшает риск развития колоректальной аденомы [286, 223]. Однако, из-за известных побочных эффектов регулярного

потребления аспирина (желудочно-кишечные кровотечения) в обоих исследованиях пришли к выводу, что было бы преждевременным рекомендовать широкое применение аспирина для профилактики РОК.

Имеются доказательства, что при генетической предрасположенности к наследственному неполипозному колоректальному раку (HNPCC), наследственному полипозу и язвенному колиту аспирин и другие противовоспалительные средства снижают риск развития данных заболеваний [139].

1.2.3.7. Статины

Доказательства наличия связи приема статинов и изменением риска развития рака кишечника остаются неоднозначными. Мета-анализы и систематические обзоры показывают, что по данным групповых и рандомизированных исследований приём статинов для снижения уровня холестерина в крови не имеет существенного влияния на риск развития РОК [91, 94, 100]. Однако один мета-анализ нашел небольшой защитный эффект статинов при РОК в исследованиях случай-контроль [91]. В недавнем крупном когортном исследовании из США выявлено уменьшение риска развития РОК на 21% у женщин в постменопаузе, принимающих статины в течение трех и более лет [233]. Но в недавнем большом исследовании дизайна случай-контроль в Великобритании было обнаружено, что применение статинов в течение 4 лет и более, наоборот, было связано с 23%-м увеличением риском развития РОК [248].

1.2.3.8. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) и оральные контрацептивы (ОК)

В недавних исследованиях изучена связь между применением эстрогенов и их комбинации с прогестинами и РОК. Результаты оказались смешанными. Выявлено, что эстрогены не имеют никакого влияния на риск развития РОК [82, 244]. Но в одном исследовании «случай-контроль» [117] и

в другом крупном проспективном исследовании [148] было выявлено значительное снижение риска. Комбинированная ЗГТ не влияет на риск развития РОК, что выявлено в двух больших когортных исследованиях [148, 244]. Также было показано, что риск развития РОК у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями существенно не уменьшается [152].

Женщины, которые когда-либо использовали оральные контрацептивы, имеют на 19% более низкий риск развития РОК в соответствии с результатами мета-анализа 2009 года [92]. Этот анализ также обнаружил тенденцию более сильного эффекта при более позднем использовании ОК, хотя этот вывод был основан на небольшом количестве исследований [92]. Крупное когортное исследование выявило значительное снижение риска развития РОК при постоянном использовании ОК только для женщин в постменопаузе [111, 244]. Однако в исследовании «случай-контроль» такого эффекта при использовании ОК не выявлено [183].

1.2.3.9. Другие заболевания

Около 1% людей с аденомой более 20 мм в диаметре или аденомой с дисплазией высокой степени заболевают РОК в течение 4 лет после удаления аденомы [190].

Риск развития распространенного РОК на 80% выше у людей, у которых при проведении первой в жизни колоноскопии выявлены полипы с низким уровнем риска, по сравнению с людьми, не имеющими полипов при проведении первой в жизни колоноскопии [146].

Мета-анализ 2013 г. показал, что риск развития РОК на 70% выше у людей с язвенным колитом или болезнью Крона по сравнению с общей популяцией [186]. Риск развития РОК увеличивается пропорционально продолжительности этих заболеваний. Так, пациенты, которые имеют язвенный колит или болезнь Крона в течение 20 лет и более, имеют 5%-й риск развития РОК [106, 186].

Риск развития РОК увеличивается у больных с осложненным дивертикулитом, хотя неосложненный дивертикулит риска РОК не увеличивает, как показали мета-анализ и большое когортное исследование [150, 231]. В мета-анализе продемонстрировано, что риск развития аденомы ободочной кишки увеличивается более чем в 2 раза при наличии желчных камней, но холецистэктомия не приводит к увеличению риска РОК [110, 263].

В нескольких метаанализах показано, что риск развития РОК на 22-30% выше у людей с диабетом II типа [258], по сравнению с недиабетиками [163, 171, 173, 185]. Установлено также, что риск развития РОК меньше у пациентов женского пола с сахарным диабетом, получающих лечение метформинном по сравнению с теми, кто его не применяет. Мета-анализ когортных исследований [104, 134, 234, 236] показал, при лечении сахарного диабета инсулином такого эффекта не наблюдается [101, 260].

1.2.3.10. Инфекции

Schistosoma japonicum определяется МАИР, как вероятная причина РОК на основе ограниченных данных [154]. Мета-анализы 2013 и 2014 гг. показали, что риск развития РОК до десяти раз выше у людей с вирусом папилломы человека (ВПЧ), по сравнению со здоровыми [85, 119]. Показано также, что риск развития РОК на 39% выше при хронической инфекции *Helicobacter Pylori* [220, 258]. Риск развития РОК при саркоидозе повышается на 33% [90].

1.2.3.11. Рак в анамнезе

Когортные исследования 2014 гг. показали, что риск развития РОК выше у лиц, пролеченных ранее по поводу РОК, головы и шеи, пищевода, гортани, легких, простаты, шейки матки, матки, молочных желёз, хронического лимфолейкоза и меланомы [160, 219, 261].

Риск развития рака желудочно-кишечного тракта в 10-28 раз выше у детей, подростков и молодых взрослых, которые пролечены в детстве по поводу злокачественной опухоли [217].

1.2.3.12. Ионизирующее излучение

В исследовании, опубликованном в 2011 году, показано, что 2% случаев РОК в Великобритании было связано с воздействием радиации. Большинство случаев (около 500) были ассоциированы с диагностическим излучением, в то время как около 85 случаев были отнесены к лучевой терапии по поводу предыдущего рака [212]. Рентгеновское и гамма-излучение классифицированы МАИР, как причины РОК [154]. Риск развития РОК на 53% выше у людей, переживших атомную бомбардировку, по сравнению с общей популяцией [229]. Риск развития РОК уменьшается с увеличением возраста при радиационном воздействии [87]. После хронического облучения в дозе 0,1 Гр в раннем детстве у около 1% людей в течение жизни развивается РОК [87].

1.2.3.13. Семейный анамнез

Около 5% случаев РОК связаны с семейным аденоматозным полипозом (FAP) и наследственным неполипозным колоректальным раком (HNPCC) [131, 186]. Риск развития РОК у больных FAP составляет почти 100% в течение 40 лет [132]. HNPCC ответственен за 1-4 % случаев РОК и характеризуется ранним началом РОК [131]. Риск развития РОК у людей с данной патологией до 70-летнего возраста составляет около 91% у мужчин и 69% у женщин [126].

Риск развития РОК выше, если заболевание кишечника выявляется у близкого родственника в молодом возрасте [1, 165], или если есть более одного родственника первой степени родства с болезнями кишечника [102, 165]. Наличие BRCA1 мутации может объяснить некоторые виды РОК, особенно у молодых женщин [214].

1.2.3.14. Профессиональные вредности

Риск РОК может повышаться при контакте с некоторыми химическими агентами в ходе профессиональной деятельности. К таким агентам, например, относили асбест [77], хотя эта ассоциация была поставлена под сомнение [226]. Смертность от опухолей органов пищеварения может быть более высокой, чем среднепопуляционная, у населения, проживающего в непосредственной близости от промышленных источников в металлургическом секторе [136]. Значимо более высокие показатели заболеваемости опухолями желудочно-кишечного тракта зарегистрированы в горной промышленности (ОР 1,240, 95% ДИ 1,124 - 1,368), на нефтеперерабатывающих заводах и у коксовых печей (ОР 1,133, 95% ДИ 1,045 - 1,227), в производстве бумаги и дерева (ОР 1,077, 95% ДИ 1,034 - 1,121), судостроении (ОР 1,064, 95% ДИ 1,014 - 1,117), на заводах по производству удобрений (1,060, 95% ДИ 1,008 - 1,115), продуктов питания и напитков (RR 1,043, 95% ДИ 1,014 - 1,073), в производстве и переработке металлоустановок (ОР 1,043, 95% ДИ 1,009 - 1,079) и керамики (ОР 1,036, 95% ДИ 1,002 - 1,072) [184].

1.3. Популяционная оценка выживаемости при раке ободочной кишки

1.3.1 Динамика выживаемости

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении РОК. В ряде стран введение скрининга РОК, связанное с выявлением большего количества опухолей в ранней стадии, позволило снизить показатели смертности при этой патологии [7, 19, 32, 609, 71, 114, 162, 181, 191, 252, 254]. Новые программы лечения включают усовершенствованные хирургические технологии, связанные с увеличением объёма вмешательств [4, 38, 144], сниженную травматичность [8, 22, 27, 68, 72, 230, 250], расширение показаний к лечению метастатического поражения печени [247, 250] и др. Благодаря введению новых схем лекарственной и

таргетной терапии, значительно улучшился прогноз при метастатическом РОК – медиана выживаемости увеличилась с 8-10 до 25 месяцев [213, 250]. В России ряд мер на государственном уровне был направлен на улучшение ситуации в онкологии: это Национальный проект «Здоровье» (2006 г.), федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с онкологическими заболеваниями до 2020 г.» (2009 г.), программа диспансеризации, действующая с 2013 г.

Все это приводит к снижению уровней смертности. Но этот показатель, имеющий большое значение, тем не менее, в значительной мере отражает уровень заболеваемости. Например, стандартизованный по возрасту показатель смертности от РОК в 2011 году в США (12,6 на 100000 населения) значительно выше такового в Алжире (8,5 на 100000 населения) [257]. Наиболее адекватным измерением эффективности лечебно-диагностических мероприятий, как на госпитальном, так и популяционном уровне, является выживаемость [44].

В исследовании CONCORD-2 представлены данные о выживаемости 3 613 067 больных РОК. При этом для периода 1995-99 гг. данные получены из 191 реестра в 48 странах, 2000-04 гг. – из 244 реестров в 58 странах и 2005-09 гг. – из 242 реестров в 61 стране [79]. Страны можно разделить на 4 группы по уровню относительной 5-летней выживаемости для временного периода 2005-09 гг.: менее 40 (Индия, Индонезия, Монголия), 40-49 (Аргентина, Болгария, Чили, Колумбия Латвия, Россия), 50-59 (Хорватия, Китай, Чехия, Бразилия) и выше 60% (Северная Америка, Австралия и Новая Зеландия, 12 европейских стран и несколько стран Центральной и Южной Америки и Азии) [79]. В большинстве стран 5-летняя выживаемость от РОК увеличивалась с 1995-99 по 2005-09 гг., но снижалась в Аргентине и на Кипре. В Канаде и США в 1995-99 гг. был зарегистрирован высокий уровень 5-летней выживаемости (57% и 61%, соответственно), в 2005-2009 гг. он увеличился до 63% и 65%, соответственно. В России (Архангельская

область) в период с 2005 по 2009 соответствующий показатель составлял 41% [79].

1.3.2 Факторы прогноза выживаемости

Рак ободочной кишки является разнородной нозологией, на выживаемость при которой может оказывать влияние ряд факторов [5, 23, 43, 61].

Пациенты, которым диагноз поставлен на ранней стадии, имеют более благоприятный прогноз, чем те, у кого выявлен РОК на более поздней стадии [36, 41, 57, 78, 144]. В США 5-летняя выживаемость для РОК составляет при 1-2 стадиях 90%, 3 стадии - 70% и 4 стадии - 12% [81, 114]. В Великобритании у пациентов с диагнозом Dukes стадии А 5-летняя выживаемость составляет 93% (в Австралии 88%) по сравнению с 5-летней выживаемостью 77% (в Австралии 77%) при стадии В, 48 % при стадии С (в Австралии 43%) и менее 7% (в Австралии 7%) у пациентов с заболеванием в стадии D по Dukes [96, 97].

Как и при большинстве локализаций рака, относительная выживаемость при раке кишечника выше у мужчин и женщин в возрасте до 70 лет, даже с учетом того, что при данном виде анализа более высокая смертность от прочих причин у пожилых людей «вычитается». В большой степени это связано с большей тяжестью сопутствующей патологии и меньшей вероятностью получить радикальное хирургическое лечение у пожилых. Пятилетняя выживаемость в возрастной группе 60-69 несколько выше, чем 40-49 и 50-59 возрастных групп, хотя эта разница не является статистически значимой [44, 97]. Различия в гистологических вариантах опухоли могут также играть роль. Относительные показатели пятилетней выживаемости при РОК у мужчин в Англии в 2005-2009 годах колебалась от 61,1% в 15-39 летних до 41,6% в 80-99 летних [97]. Относительная однолетняя выживаемость была незначительно выше у женщин для большинства возрастных групп, начиная от 65,1% в 15-39 летних до 43,5% в

80-99 лет [97]. Финансовое благополучие может увеличить доступность к наиболее эффективным и технологичным методам лечения. Так, даже при 4 стадии РОК выявлено преимущество в пятилетней относительной выживаемости у более состоятельных пациентов (9%) по сравнению с 5 % у менее состоятельных [97].

Оперативное лечение в анамнезе больных РОК ассоциировано с благоприятным прогнозом [10, 68, 69, 78]. Дальнейший прогресс в снижении смертности от колоректального рака может быть получен путем улучшения доступа к лечебно-диагностической помощи, использования скрининга и стандартного лечения во всех популяциях [31, 41, 70, 232]. Относительная 5-летняя выживаемость при РОК с середины 1970-х гг. до 2014 г. в США увеличилась с 50,6% до 65,4%, что отражает раннее выявление (продукт популяционного скрининга) и положительные сдвиги в лечении, в том числе использование адъювантной химиотерапии при 3 стадии [232]. За последние два десятилетия 1- и 2-летняя относительная выживаемость в США при 4 стадии РОК увеличилась с 35,9% до 52,6% и с 16,0% до 33,3%, соответственно, что объясняется более частым применением хирургического лечения у этой категории больных (резекция и радиочастотная абляция метастазов печени), появлением новых противоопухолевых препаратов (иринотекан, бевацизумаб, цетуксимаб) [12, 34, 56, 65], прогрессом в диагностике отдаленных метастазов [9, 21, 35, 232].

1.4 Характеристика Национального проекта «Здоровье»

1.4.1. Цели и задачи проекта

С 1 января 2006 года стартовал проект "Здоровье", который уже успел получить название "национального приоритетного проекта" и был разработан для реализации предложений Президента РФ Путина В.В. по совершенствованию медицинской помощи в Российской Федерации.

Основной задачей проекта было улучшение ситуации в здравоохранении и создание условий для его последующей модернизации. В

долгосрочном периоде через национальный проект в сфере здравоохранения планировалось решить демографические проблемы общества.

Целями проекта были обозначены укрепление здоровья граждан, повышение доступности и качества медицинской помощи, развитие первичной медицинской помощи, возрождение профилактического направления в здравоохранении, обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью.

В рамках развития первичной медико-санитарной помощи были предусмотрены подготовка и переподготовка врачей общей практики, повышение размера оплаты труда медицинских работников первичного звена медицины и укрепление материально-технической базы скорой медицинской помощи.

Для обеспечения населения высокотехнологичной медицинской помощью запланировано повышение качества и объема оказания высокотехнологичной медицинской помощи и строительство новых медицинских центров и подготовка для них кадров (было запланировано строительство 15 федеральных медицинских центров).

В результате еще в 2006-2007 гг. более 42 тысяч единиц диагностического оборудования было поставлено в 10 тысяч ЛПУ первичного звена, практически все амбулаторно-поликлинические учреждения страны были оснащены современным рентгенологическим, ультразвуковым, лабораторным, эндоскопическим и электрокардиографическим оборудованием [64].

Одновременно с поставкой оборудования проводилась существенная работа по повышению квалификации медицинского персонала. За время реализации нацпроекта переподготовку прошли около 40 тысяч участковых терапевтов, педиатров и врачей общей практики - по сути, около половины врачей первичного звена [64].

Согласно официальным данным, за три года были проведены дополнительная диспансеризация и углубленные медицинские осмотры

около 20 млн. человек [67]. Проведение массовой диспансеризации россиян, большинство из которых работники бюджетной сферы, позволило выявить большое число заболеваний на ранней стадии и определить индивидуальные программы лечения, что дало возможность снизить риски перехода данных заболеваний в хронические формы и риски инвалидности. Сократилось число случаев временной нетрудоспособности. Пациенты с выявленными хроническими заболеваниями были взяты на постоянный учет.

Серьезные подвижки произошли в оказании высокотехнологичной медицинской помощи. Причем это коснулось не только федеральных центров, но и учреждений субъектов РФ, что позволило сделать ее более доступной для населения страны.

1.4.2. Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в Архангельской области (реализация 2 этапа Национального проекта «Здоровье» 2009-2012 гг.)

На втором этапе развития национального проекта в области онкологии средства выделялись главным образом на совершенствование специализированной помощи больным с установленными злокачественными новообразованиями. Постановлением Правительства Архангельской области от 29 марта 2011 года № 79-пп утверждена долгосрочная целевая программа Архангельской области «Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями на 2011 — 2013 годы», в рамках которой на 2011 год было предусмотрено софинансирование мероприятий в размере 131 млн. рублей из средств областного бюджета [51].

Средства областного бюджета были направлены на ремонтные работы для подготовки помещений для установки медицинской техники, оснащение медицинским оборудованием ГБУЗ АО «АКОД», подготовку медицинских кадров по вопросам онкологии.

Распоряжением Министерства здравоохранения и социального развития Архангельской области от 30 мая 2011 года № 488-рд «Об

организации мониторинга реализации мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями» утвержден комплекс мероприятий, в том числе профилактических, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями [51].

Для ГБУЗ АО «АКОД» приобретены: высокоэнергетический линейный ускоритель, эндоскопическое оборудование, оборудование для лучевой терапии, роботизированная система гистологической и иммуногистохимической диагностики, оборудование для лаборатории.

1.5. Характеристика организации онкологической помощи в Архангельской области

Онкологическая служба в Архангельской области была организована в 1946 году и в настоящее время представлена ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (далее – ГБУЗ АО «АКОД») на 400 коек круглосуточного пребывания, дневным стационаром при поликлинике на 55 коек (110 мест) и поликлиникой на 300 посещений в смену, 25 онкологическими койками на базе ГБУЗ АО «Северодвинская городская больница №2 скорой медицинской помощи» в составе хирургического отделения, отделением химиотерапии на 18 коек и амбулаторным кабинетом детского онколога в ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова». Лечение онкогематологических пациентов проводится на 30 гематологических койках в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница». С 2014 года функционируют 2 онкологические койки в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» и 1 - в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница».

Всего (на сентябрь 2015 года) развернуто 446 коек, из них 371 койка онкологического профиля - 3,2 на 10 тыс. населения (по РФ за 2012 год –

2,4), радиологического профиля – 75 коек – 0,6 на 10 тыс. населения (по РФ – 0,6). Лучевая терапия детям проводится в федеральных клиниках Москвы и Санкт-Петербурга.

В составе центральных городских и районных больниц функционируют 22 первичных онкологических кабинета и 35 смотровых кабинетов, при этом их работа организована недостаточно рационально, в том числе не везде действуют смотровые кабинеты для мужчин.

В государственных медицинских организациях области функционируют 42 эндоскопических и 53 кабинета ультразвуковой диагностики, в 8 учреждениях проводятся цитологические исследования.

Паллиативная помощь онкологическим пациентам оказывается на 50 паллиативных койках: в ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая больница №6» (20 коек), в ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая больница №4» (10 коек), в ГБУЗ АО «Северодвинская городская больница №2 скорой медицинской помощи» (10 коек), в ГБУЗ АО «Котласская центральная городская больница им. святителя Луки (В.Ф. Войно-Ясенецкого)» (5 коек). Пять паллиативных коек для детей открыты на базе ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» и ГБУЗ АО «Северодвинская городская детская клиническая больница». Кроме того в государственных медицинских организациях Архангельской области функционируют 223 койки сестринского ухода.

Одной из проблем организации онкологической помощи населению в Архангельской области является дефицит специалистов-онкологов. Показатель обеспеченности онкологами в регионе составляет 0,4 на 10 тысяч населения при нормативе 0,73 и среднем показателе на территории Российской Федерации 0,46. Всего в области работают 47 врачей-онкологов, 3 детских онколога и 12 врачей-радиологов. Дефицит врачебных кадров компенсируется высоким коэффициентом совместительства (1,7 у врачей-онкологов и 1,9 – у радиологов), что влияет на качество выявления, лечения и диспансерного наблюдения больных с онкологическими заболеваниями.

Наибольший дефицит врачей-онкологов отмечается в первичном звене здравоохранения (из 24,75 штатных должностей занято 17,75), вакантные должности врачей-онкологов имеются в 8 медицинских организациях.

Реализация мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, а также региональной программы модернизации здравоохранения позволила существенно улучшить материально-техническую базу специализированных подразделений онкологического профиля и привести её в соответствие с утвержденными порядками оказания медицинской помощи. В 2011 году введен в эксплуатацию операционный корпус ГБУЗ АО «АКОД». В рамках Национальной онкологической программы приобретено более 40 единиц высокотехнологичного медицинского оборудования: высокоэнергетический ускоритель, ОФЭКТ/КТ, оборудование для лучевой терапии, видеоэндоскопический комплекс, роботизированная система гистологической и иммуногистохимической диагностики, МРТ, цифровой маммограф и др.) [51].

Мероприятия по проведению скрининга населения на онкологические заболевания осуществляются в рамках диспансеризации взрослого населения, профилактических акций. Установленного популяционного скрининга нет. Ведется работа по взаимодействию с общественными организациями по вопросам совершенствования оказания медицинской помощи онкологическим больным («Белая Роза», Благотворительный центр «Национальный фонд поддержки здоровья женщин» г. Москва, АРОБО «Триединство»).

Глава 2.

Материалы и методы

Тема исследования была одобрена этическим комитетом при Северном государственном медицинском университете 08.02.2012 г., протокол № 02/2-12. *Объектами* исследования служили все случаи рака ободочной кишки (С18.0-С18.9), включенные в базу данных популяционного канцер-регистра Архангельской области. Тип исследования – сплошное когортное, охватывающее период с 2000 по 2010 (анализ заболеваемости и смертности) и с 2000 по 2013 (анализ выживаемости).

2.1 Формирование базы данных для анализа

2.1.1. Характеристика и ход выборки для анализа заболеваемости

Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ободочной кишки (С18.0–С18.9) в Архангельской области, зарегистрированных в 2000-2010 годах. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10 [40], морфологический тип опухоли с кодировкой по ICDO-3 ВОЗ [155], клиническая стадия, стадия по системе TNM (6 версия), состояние на конец года, дата смерти, причина смерти.

Кодировка переменных для анализа заболеваемости

Переменная	Формат данных	Код
Пол	Числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
район проживания	Числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
диагноз по МКБ-10	Текстовый	C18.0-C18.9
гистологический вариант	Текстовый	код ICDO-3
клиническая стадия по МКБ-10	Числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия
T	числовой	1-4=T ₁₋₄
N	числовой	0-3=N ₀₋₃
M	числовой	0-1=M ₀₋₁

Примечания. МКБ10 = международная классификация болезней ВОЗ 10 пересмотра, ICDO-3 = гистологический код злокачественной опухоли ВОЗ, классификация 3 пересмотра

В анализ, согласно правилам МАИР [95], были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований для данной локализации, за исключением случаев с разной гистологической картиной. Повторные записи о пациенте в базе регистра по поводу лечения рецидивов, прогрессирования исключались.

Из базы данных, кроме того, были исключены случаи рака прямой кишки, метастазов, гистологических диагнозов неэпителиальных опухолей (гемангиома, нейробlastома, злокачественная меланома, гемангиосаркома, липосаркома, фибросаркома, лейомиосаркома, саркома, мезотелиома злокачественная, лимфосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома, мезенхиома злокачественная, аденосаркома), а также случаи установления РОК вне анализируемого временного интервала - 2000-2010 гг. В результате итоговая выборка включала 3267 случаев РОК (рис. 2.1).

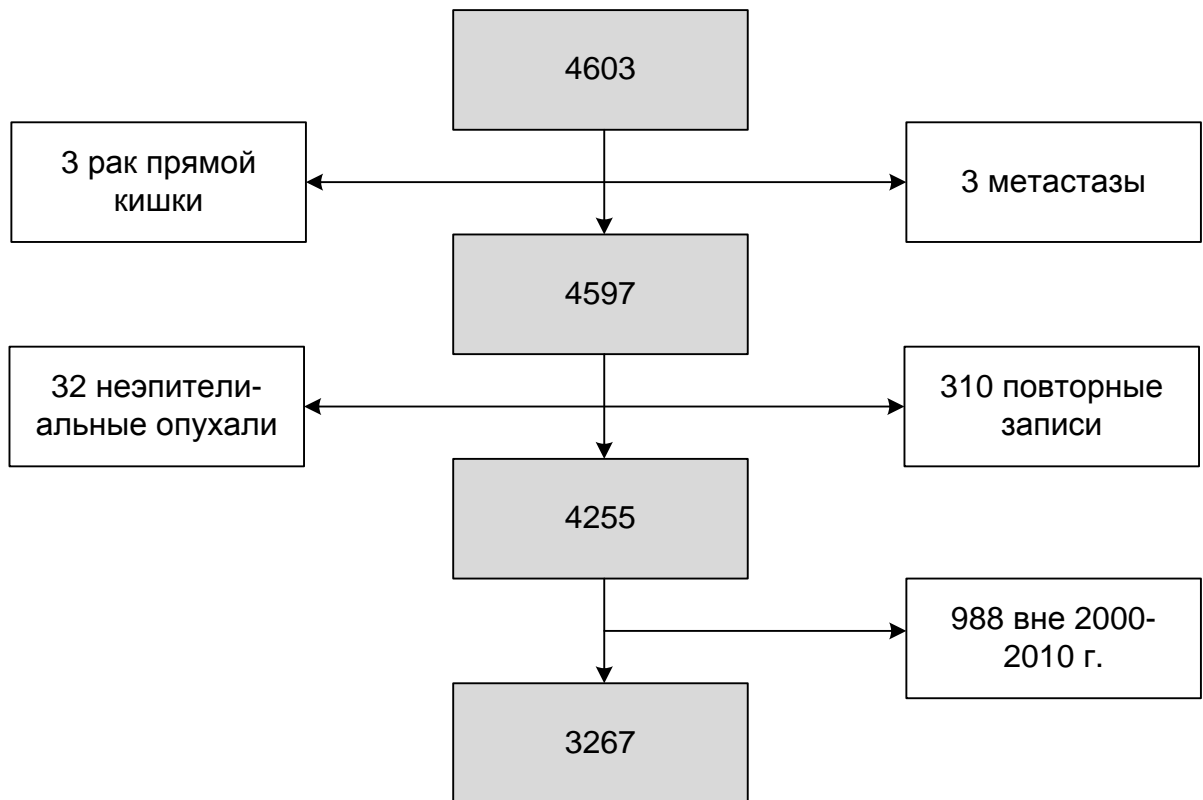


Рисунок. 2.1. Схема создания выборки

2.1.2. Характеристика и ход выборки для анализа выживаемости, среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости

Из базы данных АОКР были извлечены анонимизированные данные обо всех случаях злокачественных новообразований ободочной кишки (С18.0–С18.9) в Архангельской области в 2000-2013 годах. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дата рождения, район проживания, дата установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, морфологический тип опухоли с кодировкой по ICDO-3 ВОЗ, клиническая стадия, стадия по системе TNM (6 версия), состояние на конец года, дата смерти, причина смерти.

Кодировка переменных в базе данных АОКР для анализа выживаемости

Переменная	Формат данных	Код
пол	Числовой	0=женский, 1=мужской
дата рождения	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
район проживания	Числовой	0=село, 1=город
дата установления диагноза	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
диагноз по МКБ-10	Текстовый	C34.0-C34.9
гистологический вариант	Текстовый	код ICDO-3
клиническая стадия по МКБ-10	Числовой	1=1 стадия, 2=2 стадия, 3=3 стадия, 4=4 стадия
T	числовой	1-4=T ₁₋₄
N	числовой	0-3=N ₀₋₃
M	числовой	0-1=M ₀₋₁
методы лечения	Текстовый	хирургический, хирургический + ХТ, ХТ, симптоматическое
состояние	Числовой	0=жив, 1=умер от рака, 2=умер от другой причины
дата смерти	дата, ДД.ММ.ГГГГ	
причина смерти	Текстовый	

Примечания. МКБ10 = международная классификация болезней ВОЗ 10 пересмотра, ICDO-3 = гистологический код злокачественной опухоли ВОЗ, классификация 3 пересмотра, ХТ = химиотерапия

В анализ, согласно правилам МАИР [95], были включены только первые случаи первичных злокачественных новообразований для данной локализации, за исключением случаев с разной гистологической картиной. Повторные записи о пациенте в базе регистра по поводу лечения рецидивов, прогрессирования исключались.

Из базы данных, кроме того, были исключены случаи метастазов, гистологических диагнозов неэпителиальных опухолей (злокачественная лимфома, злокачественная меланома, лейомиосаркома, злокачественная мезотелиома, липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома, саркома, фиброзная гистиоцитома, фибросаркома), а также случаи установления РОК с неизвестным исходом. В результате итоговая выборка включала 4454 случая РОК (рис. 2.2).

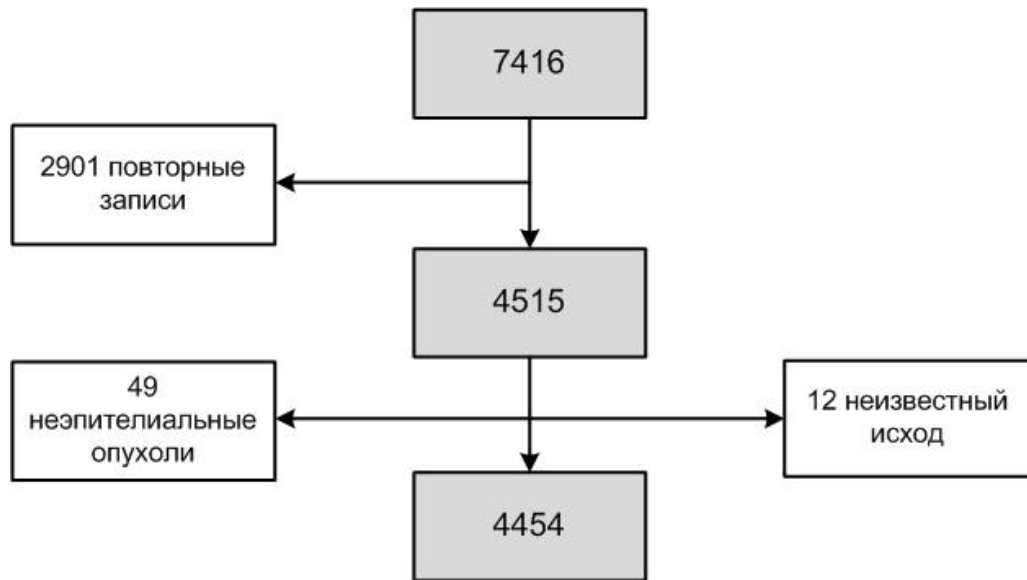


Рисунок. 2.2. Схема создания выборки

2.2. Методы оценки эпидемиологических показателей

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

2.2.1. Структура

В ходе анализа было рассмотрено распределение случаев РОК по полу, месту проживания больного, локализации (согласно топографическому диагнозу МКБ-10) и гистологическому типу, распределение основных гистологических типов РОК по полу, возрасту.

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

2.2.2. Методы оценки заболеваемости

В ходе анализа были рассчитаны грубые и стандартизированные по мировому стандарту показатели заболеваемости РОК. Анализ заболеваемости был проведён также в зависимости от пола, возраста, района

проживания. Для этого данные о численности населения Архангельской области и его половозрастному составу были получены в региональном бюро статистики Архангельскстат. В расчетах использовались данные на 1 января каждого года. Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием Мирового стандарта ВОЗ. Тренды заболеваемости и смертности описаны с помощью графического метода, рассчитан R^2 для трендов.

Для определения значимых изменений трендов заболеваемости и расчета среднего ежегодного прироста (убыли) в процентах во всей анализируемой когорте и отдельных подгруппах на протяжении анализируемого периода строили регрессионные модели в программе Joinpoint Regression Program Version 4.2.02, NCI, USA. Максимальное значение точек в модели составляло два.

Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007 и статистическая программа SPSS 17.0.

2.2.3. Методы оценки выживаемости

В качестве мер оценки выживаемости больных РОК выбрана опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ), рассчитанная, как временной промежуток между датой установления диагноза и смертью от рака, без учёта других причин. Необходимо отметить, что в АОКР применяется активное наблюдение пациентов, включенных в регистр, доступны сведения о причинах смерти больных (РОК, либо другие причины с расшифровкой). В связи с этим, относительная выживаемость не рассчитывалась. В базе данных выявлено 16 пациентов, за время наблюдения покинувших регион, они цензурированы по дате последней явки. У одного умершего пациента причина смерти неизвестна, он закодирован, как погибший от причин, не связанных с раком. Смерть от осложнений противоопухолевого лечения кодировалась, как, связанная с раком.

В соответствии с задачами исследования, все наблюдения были разделены по временным периодам – 2000-2006 гг. (1 период) и 2007-2013 гг. (2 период).

Все анализируемые количественные переменные в базе данных представляли в виде дихотомических и порядковых. Значимость различий в долях определяли с помощью критерия хи-квадрат. Наблюдаемая ОСВ для всей выборки и отдельных групп пациентов была рассчитана актуариальным методом (путём построения таблиц дожития) и методом Каплана-Майера, представлены графиками. Рассчитывали показатели медианы выживаемости, а также кумулятивные показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости. Различия в выживаемости при разделении по доступным в базе данных регистра исходным факторам больного, опухоли, методов лечения и периодов наблюдения были определены лог-ранговым методом. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Все расчётные показатели представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Коррекция с учётом степени влияния на выживаемость исходных факторов была проведена с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Была построена модель ОСВ в анализируемые периоды, с поправкой на возраст, пол, место жительства, локализацию, стадию опухоли, методы лечения. Введение параметров в множественную регрессионную модель осуществляли последовательно.

Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007, статистическая программа Stata 13.0.

2.2.4. Методы проведения среднесрочного прогноза заболеваемости и выживаемости при РОК и расчёта нагрузки на лечебно-профилактические учреждения.

Для оценки прогноза заболеваемости, выживаемости и нагрузки на персонал ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», сведения о численности населения были получены из Регионального бюро

статистики Архангельскстат. Линейные тренды заболеваемости описаны с помощью графического метода, рассчитан R^2 для трендов.

С целью прогнозирования изменения уровней заболеваемости и выживаемости использованы модели экспоненциального сглаживания и ARIMA (авторегрессии проинтегрированного скользящего среднего). Выбор модели осуществлялся исходя из значений статистик согласия (средний относительный модуль ошибки, коэффициент детерминации, корень квадратный из среднего квадрата ошибки, t-статистике модели). Наличие автокорреляций в остатках контролировалось по автокорреляционной функции. Прогноз строился до 2018 года включительно.

Для расчета нагрузки на подразделения АКОД, использовался индекс повторного обращения, представляющий собой отношение общего числа обращений к числу обращавшихся больных для каждого этапа лечебно-диагностической помощи.

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

Глава 3.

Рак ободочной кишки: структура и динамика эпидемиологических показателей

3.1. Анализ структуры первичных опухолей ободочной кишки на примере канцер-регистра Архангельской области

Средний возраст больных в анализируемой когорте составил 68,5 (размах от 16 до 98) лет, медианное значение 70 лет. Приблизительно 62% всех случаев злокачественных новообразований ободочной кишки были диагностированы у женщин и 38% у мужчин.

За данный период, диагноз рака сигмовидной кишки (C18.7) был установлен в 1395 случаях (42,7% всех случаев злокачественного новообразования ободочной кишки), рака слепой кишки (C18.0) - в 414 случаях (12,7%), диагноз злокачественного новообразования восходящей кишки (C18.2) в 333 (10,2%) случаях, злокачественного новообразования поперечно-ободочной кишки (C18.4) у 286 (8,8%) пациентов (рис. 3.1).

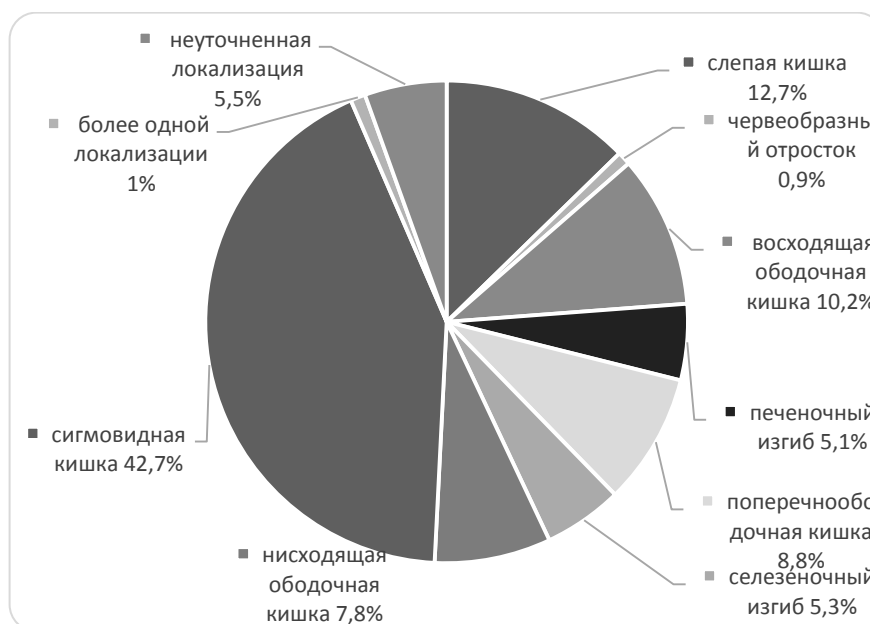


Рисунок 3.1 Распределение первичных опухолей ободочной кишки по локализации (N=3267).

На долю жителей городов (Архангельск, Северодвинск, Новодвинск, Котлас, Корязма, Мирный) пришлось 66% всех диагностированных случаев РОК. Выявлено статистически достоверно большее количество случаев РОК во всех возрастных группах у женщин, по сравнению с мужчинами (табл.3.1).

Таблица 3.1.

Распределение случаев рака ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг. по возрасту.

<i>Характеристики</i>	<i>Возраст, лет</i>				<i>Всего</i>	<i>P</i>	<i>chi2</i>
	<i>до 40</i>	<i>40-59</i>	<i>60-79</i>	<i>80+</i>			
<i>Пол</i>						<0,0001	51,434
<i>Женщины</i>	55	572	1 707	426	2 760		
<i>%</i>	2,0	20,7	61,9	15,4	100,00		
<i>Мужчины</i>	46	451	1 044	153	1 694		
<i>%</i>	2,7	26,6	61,6	9,1	100,00		
<i>место жительства</i>						0,079	6,7768
<i>Село</i>	34	349	915	163	1 461		
<i>%</i>	2,3	23,9	62,6	11,2	100,00		
<i>Город</i>	67	674	1 836	416	2 993		
<i>%</i>	2,2	22,5	61,4	13,9	100,00		
<i>Локализация опухоли*</i>						<0,0001	38,293
<i>Правосторонняя</i>	48	378	1090	243	1759		
<i>%</i>	47,5	37,0	39,6	42,0			
<i>Левосторонняя</i>	47	605	1494	278	2424		
<i>%</i>	46,5	59,1	54,3	48,0			
<i>более одной локализации</i>	1	11	29	10	51		
<i>%</i>	1,0	1,1	1,1	1,7			
<i>Неизвестна</i>	5	29	138	48	220		
<i>%</i>	5,0	2,8	5,0	8,3			

*доли рассчитаны для столбцов

У больных пожилого возраста достоверно реже выявлялись менее эндоскопически доступные опухоли ободочной кишки правосторонней локализации, локализация была чаще не определена также у этой возрастной

категории больных РОК. Это может отражать не только более тяжелое, вследствие сопутствующей патологии, течение заболевания, но и меньший доступ к специализированной диагностике у неработающих больных.

За 2000-2013 гг. пропорции вновь выявленных опухолей с неизвестной локализацией (С18, С18.9) и более одной локализации (С18.8) снижались с 6,5% до 3,1% и с 1,9% до 1,6%, при стабильных интенсивных показателях заболеваемости для этой подкатегории. За этот же период число случаев с установленной локализацией в правой (С18.1-18.4) и левой (С18.5-С18.7) частях ободочной кишки значимо (R^2 для трендов 0,90 и 0,81, соответственно) возрастало. При этом пропорция правосторонних опухолей за этот период возрастала с 34,7% до 47,4%, практически сравнявшись с долей левосторонних в последние два года анализируемого периода, что может отражать возрастание числа эндоскопических исследований населения (рис. 3.2).

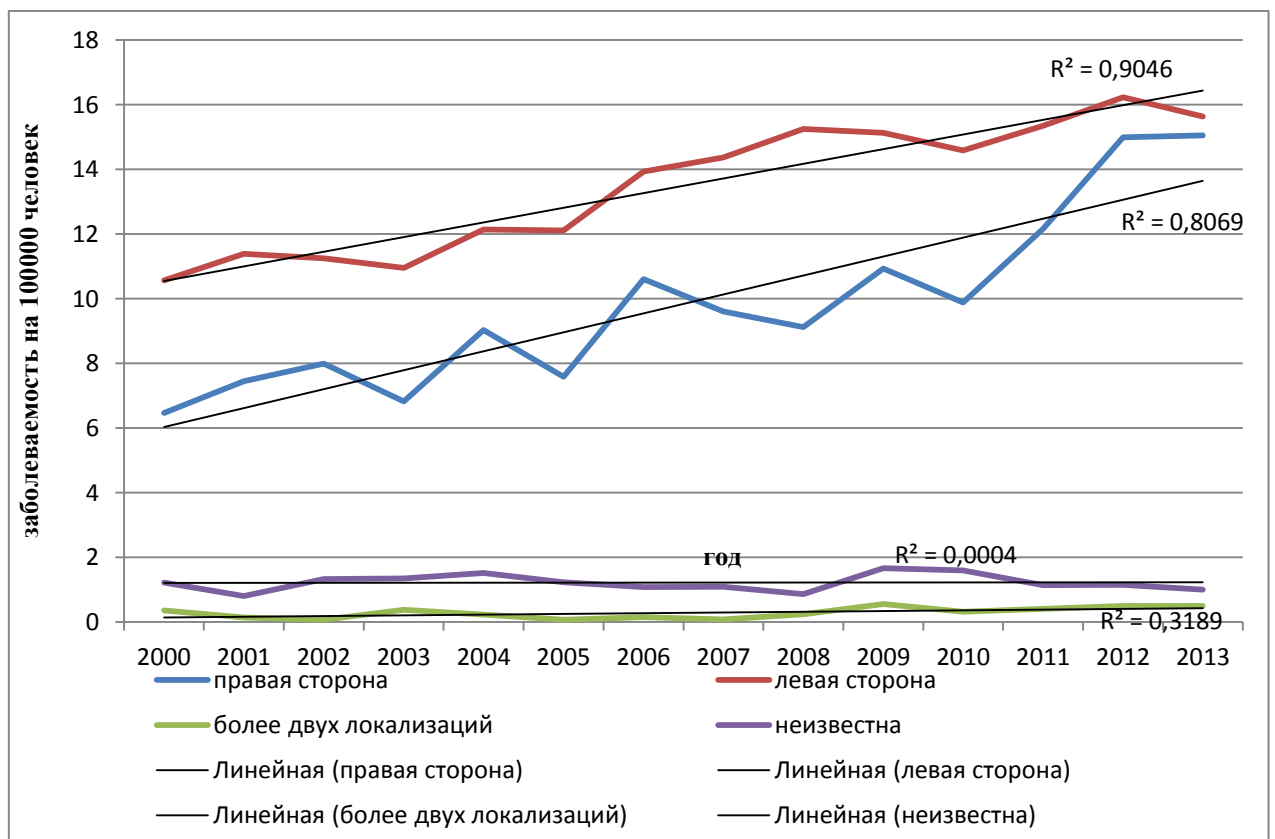


Рисунок. 3.2 Динамика заболеваемости РОК различных локализаций в АО за период 2000-2013 г.

Гистологическое подтверждение было получено в 2439 случаях (74,7% от общего числа). Преобладающим гистологическим типом во всех возрастных группах РОК был железистый рак (табл. 3.4). Доля аденокарцином составила 76,7% (N=1870), в 8,7% (N=), 4,4% (N=109) и 1,8% (N=45) были установлены аденокарциномы БДХ (без дополнительной характеристики), рак БДХ и муцинозные аденокарциномы соответственно. В целом, вариабельность гистологической структуры РОК была высока – 28 кодируемых по ICDO-3 типов опухолей.

Таблица 3.2.

Распределение случаев рака ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2010 годах по данным АОКР

Код	Название	Число случаев	%
Неклассифицированные опухоли			
8000/3	Новообразование, злокачественное	64	2,6
8001/3	Опухолевые клетки, злокачественные	5	0,2
8010/3	Рак БДХ	109	4,4
8020/3	Недифференцированный рак БДХ	11	0,5
8044/3	Мелкоклеточный рак промежуточно-клеточный	3	0,1
Плоскоклеточные новообразования			
8070/3	Плоскоклеточный рак БДХ	4	0,2
8071/3	Плоскоклеточный рак ороговевающий БДХ	7	0,3
Переходно-клеточный рак			
8120/3	Переходно-клеточный рак БДХ	1	0,0
Аденокарциномы			
8140/3	Аденокарцинома БДХ		8,7
8141/3	Скиррозная аденокарцинома	4	0,2
8144/3	Аденокарцинома	1870	76,6
8145/3	Рак, диффузный тип	11	0,5
8210/3	Аденокарцинома в аденоматозном полипе	2	0,1
8/3	Тубулярная аденокарцинома	4	0,2
8220/3	Аденокарцинома в аденоматозных полипах	11	0,5

Код	Название	Число случаев	%
	толстой кишки		
8230/3	Солидный рак БДУ	2	0,1
8231/3	Carcinoma simplex	4	0,2
8251/3	Альвеолярная аденокарцинома	1	0,0
8260/3	Папиллярная аденокарцинома БДУ	4	0,2
8261/3	Аденокарцинома в ворсинчатой аденоме	5	0,2
8263/3	Аденокарцинома в тубулярно-ворсинчатой аденоме	1	0,0
8310/3	Светлоклеточная аденокарцинома БДХ	2	0,1
Карциноидные опухоли			
8240/3	Карциноидная опухоль, БДХ	36	1,5
8241/3	Карциноид аргентафинный злокачественный	5	0,2
8244/3	Смешанноклеточный карциноид	1	0,0
Кистозные, муцинозные и серозные новообразования			
8480/3	Муцинозная аденокарцинома	45	1,8
8490/3	Перстневидно-клеточный рак	15	0,6
Сложные эпителиальные новообразования			
8560/3	Железисто-плоскоклеточный рак	1	0,0
Всего		2439	100,0

Морфологический тип опухолей 8000/3 (новообразование, злокачественное) и 8001/3 (опухолевые клетки, злокачественные) был установлен в 64 и 5 случаях, соответственно. Карциноидные опухоли, представлявшие 1,3% всех злокачественных опухолей ободочной кишки, наиболее часто, в 23 случаях из 42 наблюдений (54,8%) локализовались в аппендиксе и слепой кишке. Неоперабельный случай переходно-клеточного рака (код ICDO-3 8120/3) сигмовидной кишки (C18.7) не был подтвержден обследованием, в связи с тем, что был гистологически установлен в терминальном состоянии пациентки (без аутопсии) и, вероятно, представляет собой прорастание в кишку рака мочевого пузыря.

В таблице 3.3 представлено распределение злокачественных опухолей ободочной кишки по полу и гистологическому варианту.

Таблица 3.3

Распределение злокачественных опухолей ободочной кишки по полу (в скобках - процентное соотношение мужчин и женщин для данного гистологического типа).

Гистологический тип опухолей	Женщины	Мужчины	P
Всего	2037	1230	
Аденокарциномы	1314 (64,4%)	818 (66,5%)	0,245
Муцинозные новообразования	30 (1,4%)	15 (1,2%)	0,547
Сложные эпителиальные новообразования	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0,895
Плоскоклеточный рак	6 (0,3%)	5 (0,4%)	0,905
Переходно-клеточный рак	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0,994
Прочие*	122 (5,9%)	92 (7,6%)	0,095
Без гистологической верификации	548 (26,8 %)	280 (22,7 %)	0,008
Карциноидные опухоли	23 (1,1 %)	19 (1,5%)	0,693

*злокачественное новообразование, злокачественные опухолевые клетки, рак БДХ, недифференцированный рак БДХ, мелкоклеточный рак промежуточно-клеточный

В целом, существенных различий в распределении по гистологическому варианту между больными РОК мужского и женского пола не обнаружено. Большая доля больных женского пола без гистологической верификации представляется случайной.

Значимо большее количество случаев РОК с неизвестной гистологией и локализацией выявлено в селе, чем в городе, что можно объяснить более низкой доступностью специализированной онкологической помощи для

данной категории пациентов. С увеличением возраста увеличивалось количество случаев с неизвестной гистологией (табл. 3.4).

Таблица 3.4.

Структура злокачественных новообразований ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг. в зависимости от гистологического варианта.

Характеристики	Аденокарцинома	Низкодифференцированный рак	Карцинома БДХ	Карциноид	прочие	Неизвестна	p	chi2
Возраст							<0,0001	235,2
менее 40 лет	67	7	9	10	0	8		
%	66,1	7,2	8,8	9,9	0,0	8,0		
40-59 лет	763	45	54	18	2	141		
%	75,2	3,7	5,1	2,0	0,2	13,8		
60-79 лет	1864	50	181	24	13	619		
%	68,0	1,5	6,5	1	0,5	22,5		
80+	306	10	69	1	0	193		
%	52,9	1,8	12,1	0,2	0,0	33,0		
пол								
женщины	1822	72	194	30	9	633	0,11	9,072
%	65,9	3,1	6,8	1,2	0,3	22,7		
мужчины	1178	40	119	23	6	328		
%	69,8	2,2	7,0	1,4	0,4	19,2		
место жительства								
село	851	34	105	20	8	443	<0,0001	107,7
%	58,3	2,3	7,2	1,4	0,6	30,2		
город	2149	78	208	33	7	518		
%	71,8	2,6	7,0	1,1	0,2	17,3		
локализация опухоли								
правосторонняя	1071	73	146	43	6	420	<0,0001	251,9
%	61,3	4,2	7,5	2,0	0,4	23,6		
левосторонняя	1809	36	130	9	9	431		
%	75,0	1,2	5,0	0,4	0,4	18,0		
более одной локализации	38	1	3	1	0	8		
%	74,5	2,3	6,2	2,3	0,0	14,7		
неизвестна	82	2	34	0	0	102		
%	36,8	1,1	16,1	0,0	0,0	46,0		

Аденокарциномы и редкие формы рака чаще выявляются в левой стороне ободочной кишке, низкодифференцированный рак, карцинома БДХ и карциноид (видимо, за счет карциноида аппендикса) – в правой. Как можно было ожидать, карцинома БДХ (без дополнительных характеристик) и неизвестная гистология чаще встречались при неизвестной локализации РОК.

За 2000-2013 гг. пропорции среди вновь выявленных опухолей низкодифференцированного рака и редких форм оставались практически неизменными. Число аденокарцином и карцином БДХ значительно возрастало, в первую очередь за счет значимого снижения частоты гистологически неподтвержденного рака, что очевидно свидетельствует о положительных структурных сдвигах в организации диагностической помощи больным РОК (табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Динамика доли различных гистологических типов опухолей в структуре заболеваемости РОК в 2000-2013 г. в АО.

Гистологический тип опухолей	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
аденокарцинома	61,5	65,7	56,0	64,8	60,4	61,9	70,9	70,2	69,8	71,7	65,5	72,0	73,2	71,4
недифференцир. рак	5,9	4,0	1,4	1,0	0,9	1,0	1,9	1,2	2,0	2,5	3,8	2,4	2,4	4,3
карцинома БДХ	8,6	5,1	5,3	2,6	3,0	7,1	4,7	5,6	4,7	4,9	11,0	10,0	10,7	11,5
карциноид	1,6	1,5	1,4	0,5	0,4	1,0	1,2	1,2	2,7	1,8	0,4	0,7	0,6	1,6
прочие	0,5	0,0	1,9	1,0	0,9	0,5	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,3	0,6	0,0
неизвестна	21,9	23,7	33,8	30,1	34,3	28,6	21,3	21,8	20,8	18,7	19,3	14,5	12,5	11,2

В структуре распределения РОК по исходной распространённости стадии I, II, III и IV были установлены у 6,0%, 42,9%, 16,9% и 28,3% больных соответственно. В 5,9% стадия была неизвестна (рис.3.3). При этом опухоли $T_{3-4}N_{0-x}M_0$, по классификации TNM 6 версии относящиеся к 2 стадии, встречались у 597 (18,3%) больных. Доля вновь выявленных больных РОК I и IV стадий, определения которых не претерпели изменений в версиях TNM в начале текущего тысячелетия, может косвенно отражать состояние

организации онкологической службы. За анализируемый период пропорция вновь выявленных опухолей 4 стадии (=запущенность) оставалась практически неизменной, а 1 стадии (=ранняя выявляемость) слабо возрастала (рис. 3.4). За период 2000-2010 годы в АО средний возраст больных РОК вырос с 67,2 до 68,4 лет, $R^2=0,1123$, что можно считать несущественным.

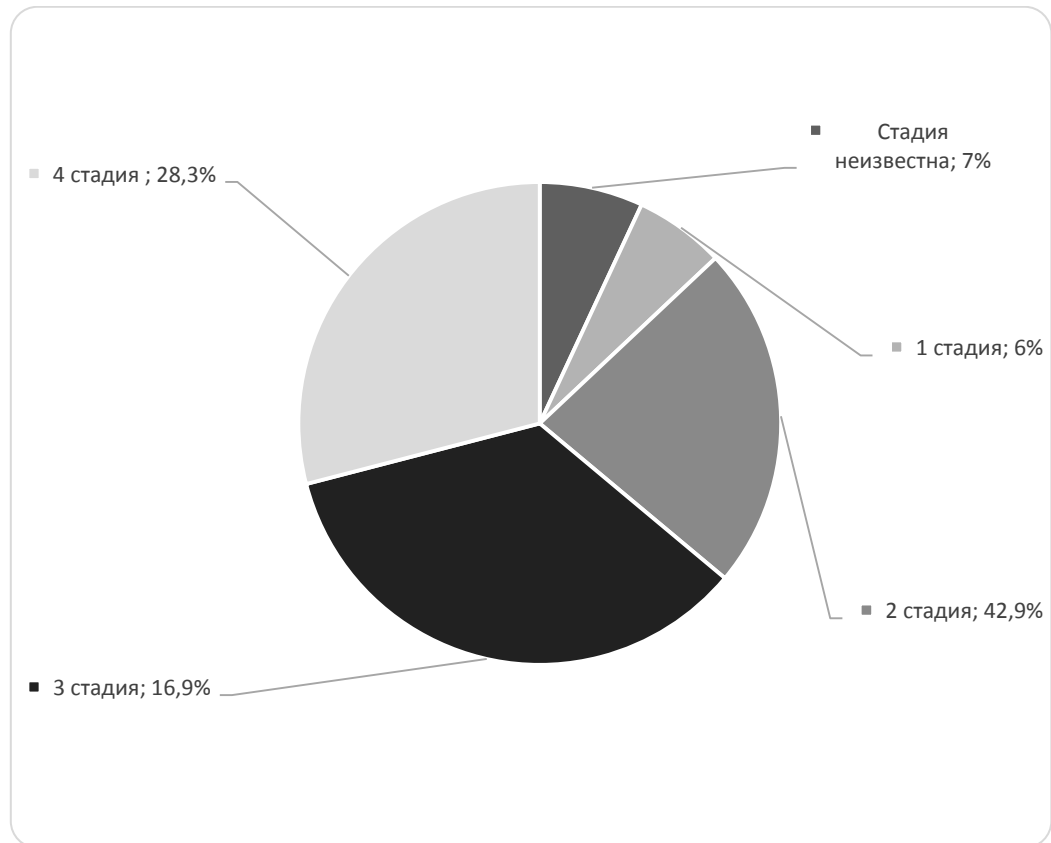


Рисунок 3.3. Распределение злокачественных опухолей ободочной кишки по стадиям (N=3267).

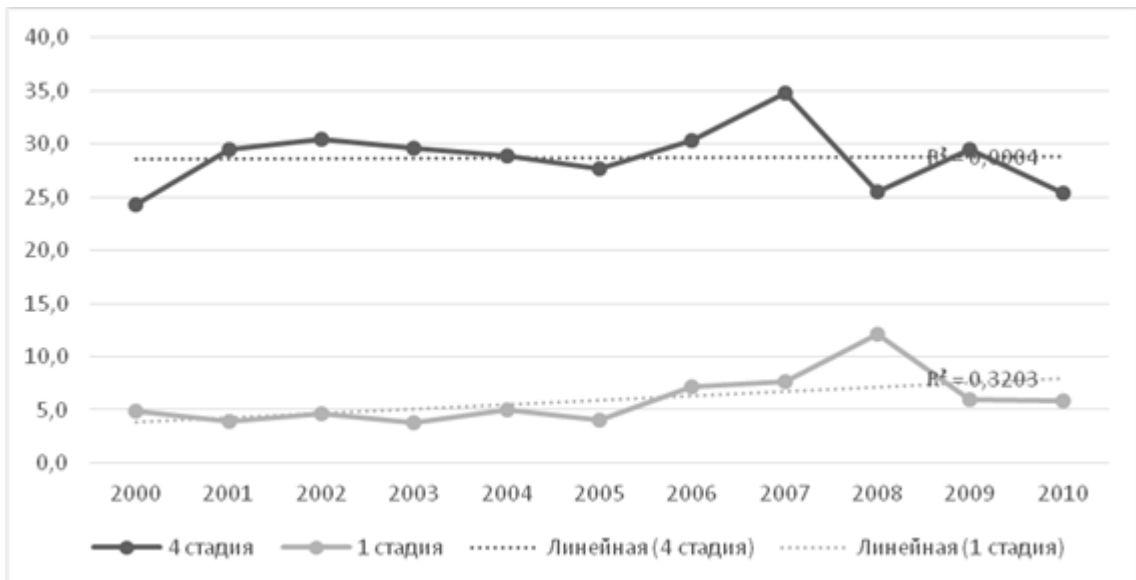


Рисунок 3.4. Динамика доли 1 и 4 стадии в структуре заболеваемости РОК в 2000-2010 г. в АО.

Вероятность заболеть РОК увеличивается с возрастом. По нашим данным (рис. 3.5), этот риск становится существенным после 40-49 лет.

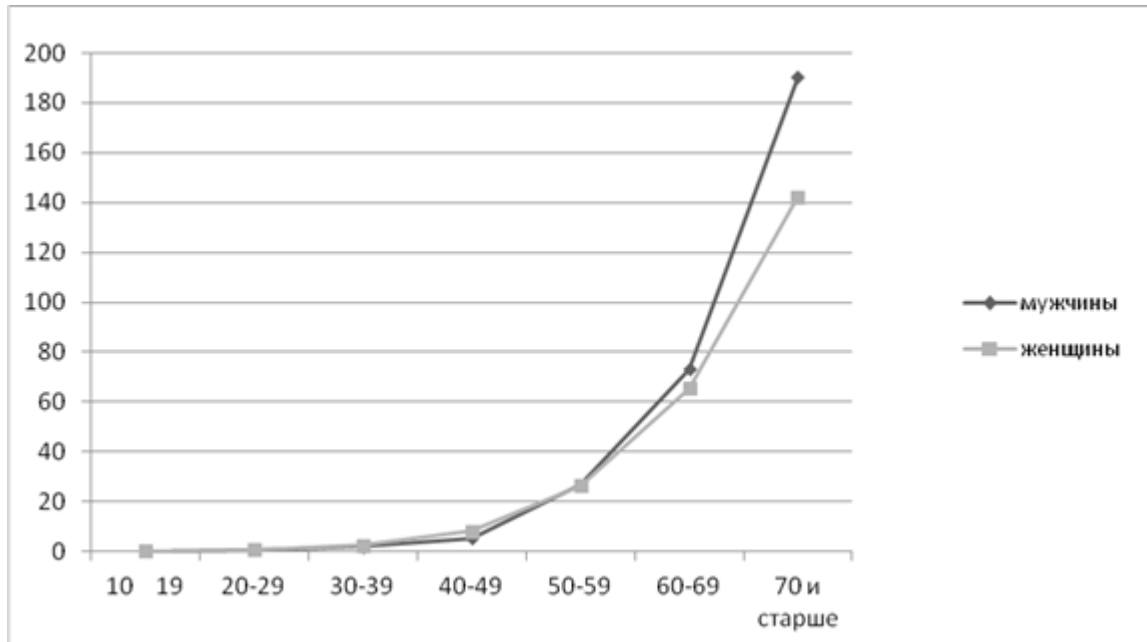


Рисунок 3.5. Заболеваемость РОК на 100 000 человеко-лет по возрастным группам для мужчин и женщин (за 2000-2010 годы).

Важно отметить, что возраст больных был универсальным фактором риска заболеть РОК: наиболее высокая заболеваемость РОК в возрастной

группе 60-79 лет была зарегистрирована у пациентов обоих полов, при любой локализации опухоли в ободочной кишке, при любой гистологии (табл.3.1).

Таким образом, в период с 2000 по 2010 гг. в АО средний возраст больных РОК составил 68,5 лет (вырос несущественно за рассматриваемый период), более 60% пациентов были женского пола, превалировал женский пол во всех возрастных группах. Преобладал рак сигмовидной кишки (более 40%). В структуре заболеваемости РОК 2/3 пришлось на жителей городов АО. В пожилом возрасте реже выявлялся рак правой половины ободочной кишки, чаще – локализация не уточнялась. Доля РОК с неизвестной локализацией и более одной локализации снижалась, а с установленной локализацией (правая, левая части) возрастала. Гистологическое подтверждение имелось в более, чем 74,7% случаев, преобладал железистый рак. Больше случаев без гистологического подтверждения выявлено у жителей села, в пожилом возрасте. В левой части ободочной кишки чаще выявлялись аденокарциномы и редкие формы рака. В связи с более частым получением гистологического подтверждения в период 2000-2013 гг. возросло количество случаев аденокарцином и карцином БДХ. За период 2000-2010 гг. доля РОК 4 стадии оставалась практически неизменной, а 1 стадии слабо возрастала. Риск заболеть РОК становится существенным после 40-49 лет.

3.2. Анализ динамики заболеваемости раком ободочной кишки

Заболеваемость РОК (грубый показатель, рис. 3.6) выросла за период с 2000 по 2010 год с 17,8 до 25,7 на 100 000 населения, соответственно. За этот же период грубый показатель смертности на 100 000 населения увеличился с 5,7 до 18,8.

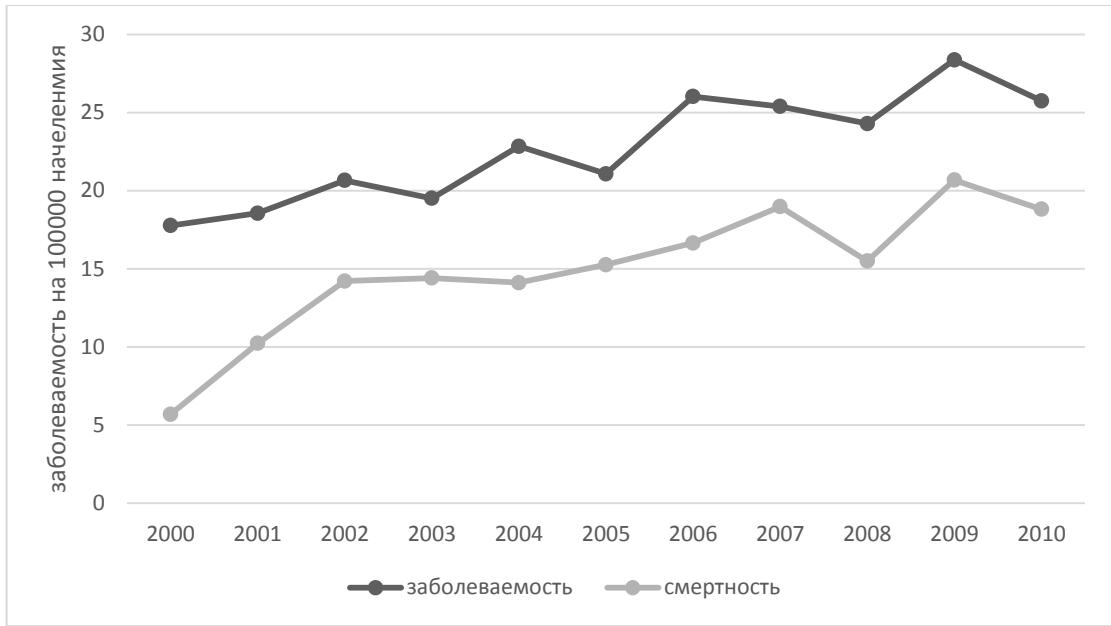


Рисунок 3.6. Грубые показатели заболеваемости и смертности от РОК в Архангельской области в 2000-2010 году, на 100 000 человеко-лет для обоих полов.

Стандартизованный показатель заболеваемости в 2000-2010 годы вырос с 14,2 до 17,9 на 100000, а смертности – с 4,5 до 12,5 (рис. 3.7).

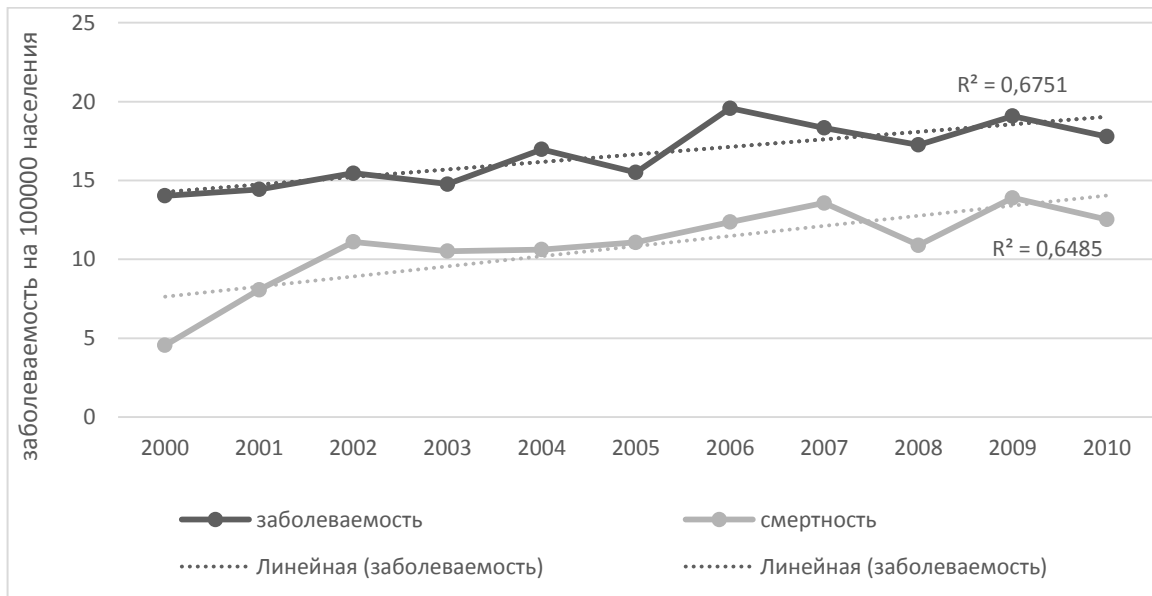


Рисунок 3.7. Динамика стандартизованных по возрасту (мировой стандарт) показателей заболеваемости и смертности РОК в Архангельской области в 2000-2010 году для обоих полов.

Необходимо отметить, что оценки смертности в начальные годы регистрации занижены за счет эффекта когорты, то есть данные показатели смертности отражают не смертность во всей популяции, а смертность в когорте пациентов, включенных в исследование, начиная с 2000 года. При анализе динамики стандартизованных (мировой стандарт) показателей смертности в 2003-2010 гг. (минуя первые 3 года наблюдения, когда эффект когорты был наиболее заметен) тенденция ее возрастания сохранялась, но значение R2 для тренда составило 0,47, что существенно ниже значения этого показателя для всего анализируемого периода времени – 0,65. В 2010 году грубый показатель смертности мужского населения составил 14,9 на 100 000 населения, женского - 22,2 на 100 000 населения.

Заболеваемость РОК за анализируемый период значительно возрастала и у женщин, и у мужчин (рис. 3.8), составив в 2000 и 2010 гг. 21,3 и 28,8 на 100000 женского и 13,9 и 22,2 на 100000 мужского населения с ежегодным приростом 4,1%, $p=0,0009$ и 4,7%, $p<0,0001$ (грубые показатели). Стандартизованные показатели изменялись с 13,8 и 16,1 (средний ежегодный прирост 2,6, $p=0,01$) у женщин и 16,3 и 23,3 (средний ежегодный прирост 2,8%, $p=0,022$) у мужчин.

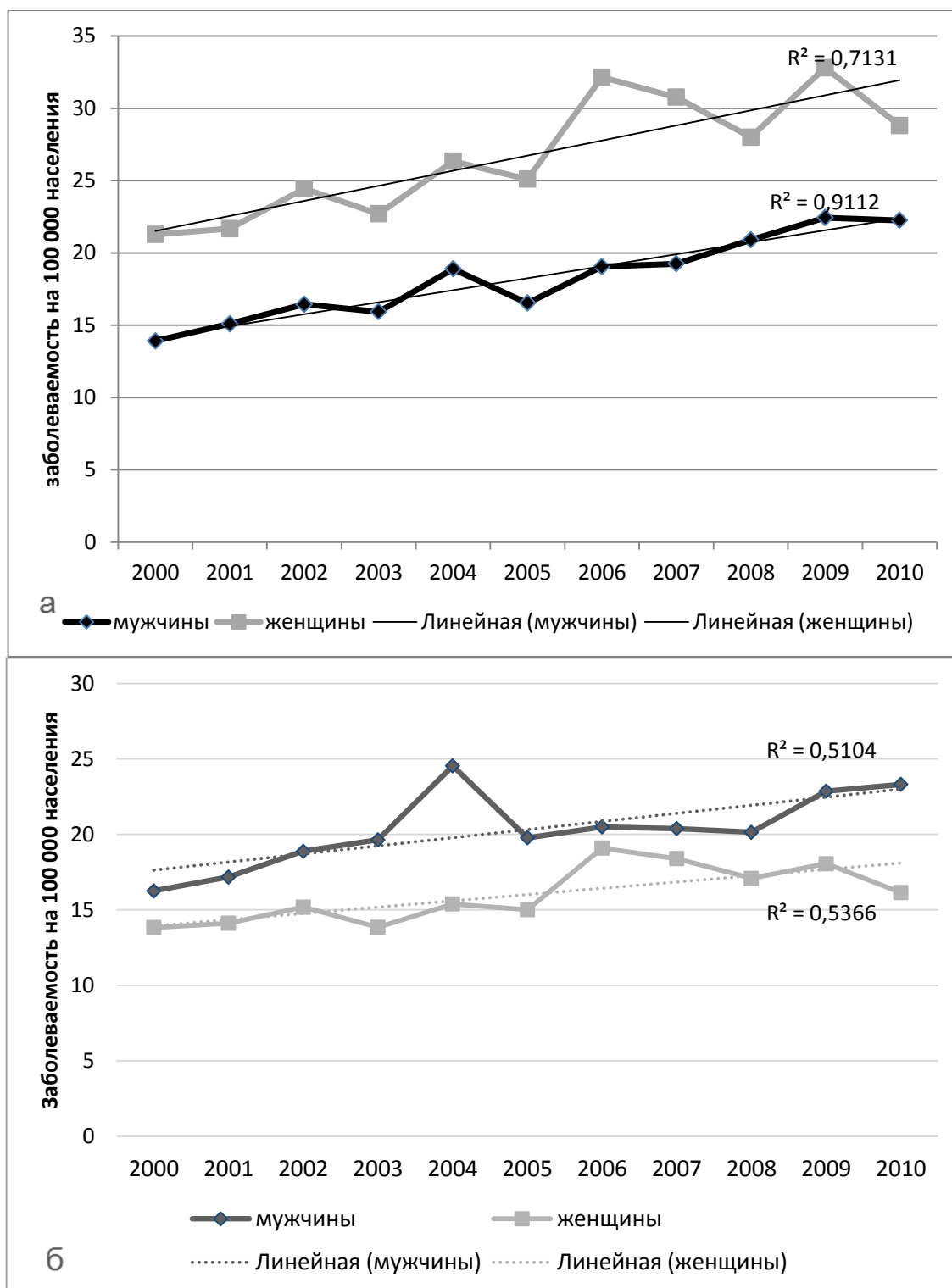


Рисунок 3.8. Грубые (а) и стандартизованные (б) показатели заболеваемости РОК в Архангельской области в 2000-2010 году для мужского и женского населения.

Как ранее было указано, вероятность заболеть РОК увеличивалась с возрастом и у мужчин, и у женщин, причем этот риск становился существенным после 40 лет (рис. 3.5).

При этом возрастание указанного параметра происходит прогрессивно. Так, если в возрастной подгруппе 40-49 лет заболеваемость на 100 000 населения составляет 5,5 и 8,1, то в подгруппах 50-59, 60-69 лет – 26,2 и 26,4, 73,3 и 65,4 для мужской и женской популяции соответственно. Видно, что заболеваемость РОК у мужчин в целом аналогична таковой у женщин, а в возрастном диапазоне старше 70 лет в анализируемой когорте была значительно выше - 190,3 и 142,3 на 100 000 населения соответственно. Ранее выявленное значительное меньшее количество больных РОК мужского пола и более низкие «грубые» показатели заболеваемости, таким образом, связаны исключительно со значимо меньшей пропорцией мужчин среди пожилых (рис. 3.9).

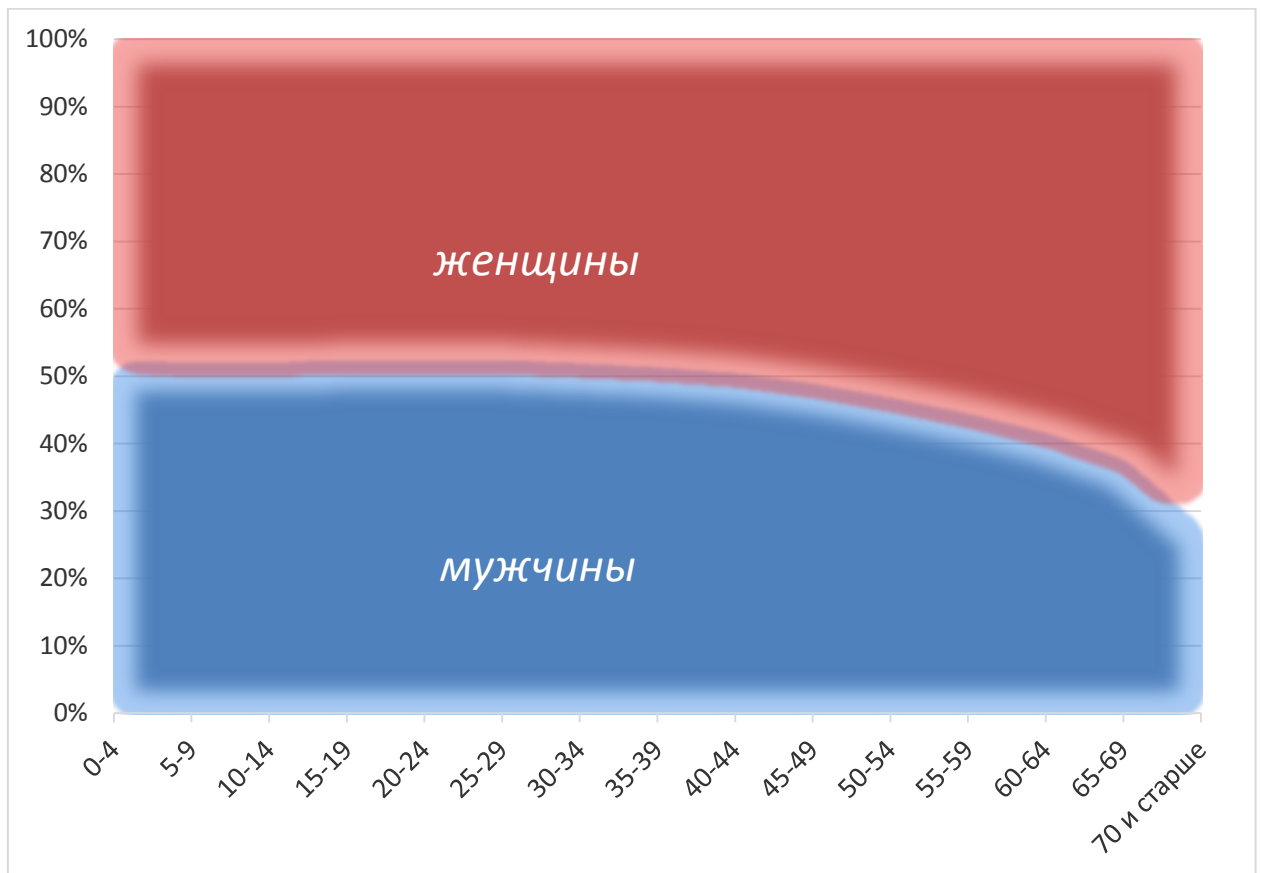


Рисунок 3.9. Распределение населения АО по полу в зависимости от возраста (анализ данных Архангельскстат, 2000-2013 гг.).

За анализируемый период времени рост заболеваемости РОК отмечался как для сельского, так и для городского населения. Грубые показатели в 2000

и 2010 гг. возросли с 10,1 до 14,7 на 100 000 населения и с 21,3 до 32,3 на 100 000 населения с ежегодным приростом 3,9%, $p < 0,0001$ и 5,0%, $p < 0,0001$. Стандартизованные показатели изменились с 4,6 до 7,7 (средний ежегодный прирост 3,0%, $p < 0,0001$) для сельского населения и с 19,5 до 23,6 на 100 000 населения (средний ежегодный прирост 3,1%, $p < 0,0001$) для городского населения (рис. 3.10).

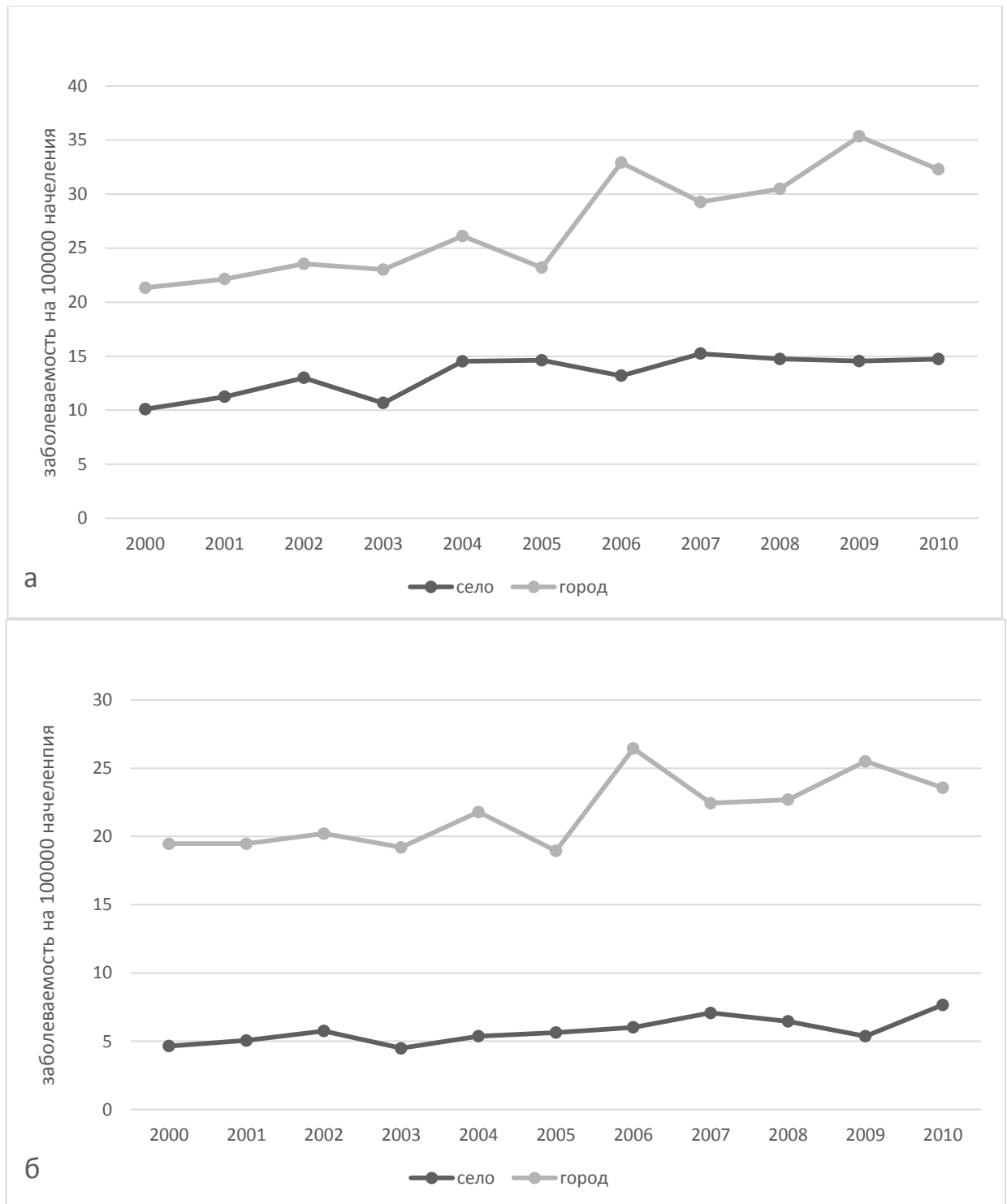


Рисунок 3.10. Грубые (а) и стандартизованные (б) показатели заболеваемости РОК в Архангельской области в 2000-2010 году для сельского и городского населения.

Архангельская область является одним из центров целлюлозно-бумажного производства в России, которое может оказывать неблагоприятное экологическое воздействие на окружающую среду. Проведен анализ заболеваемости в зависимости от этого фактора (рис 3.11).

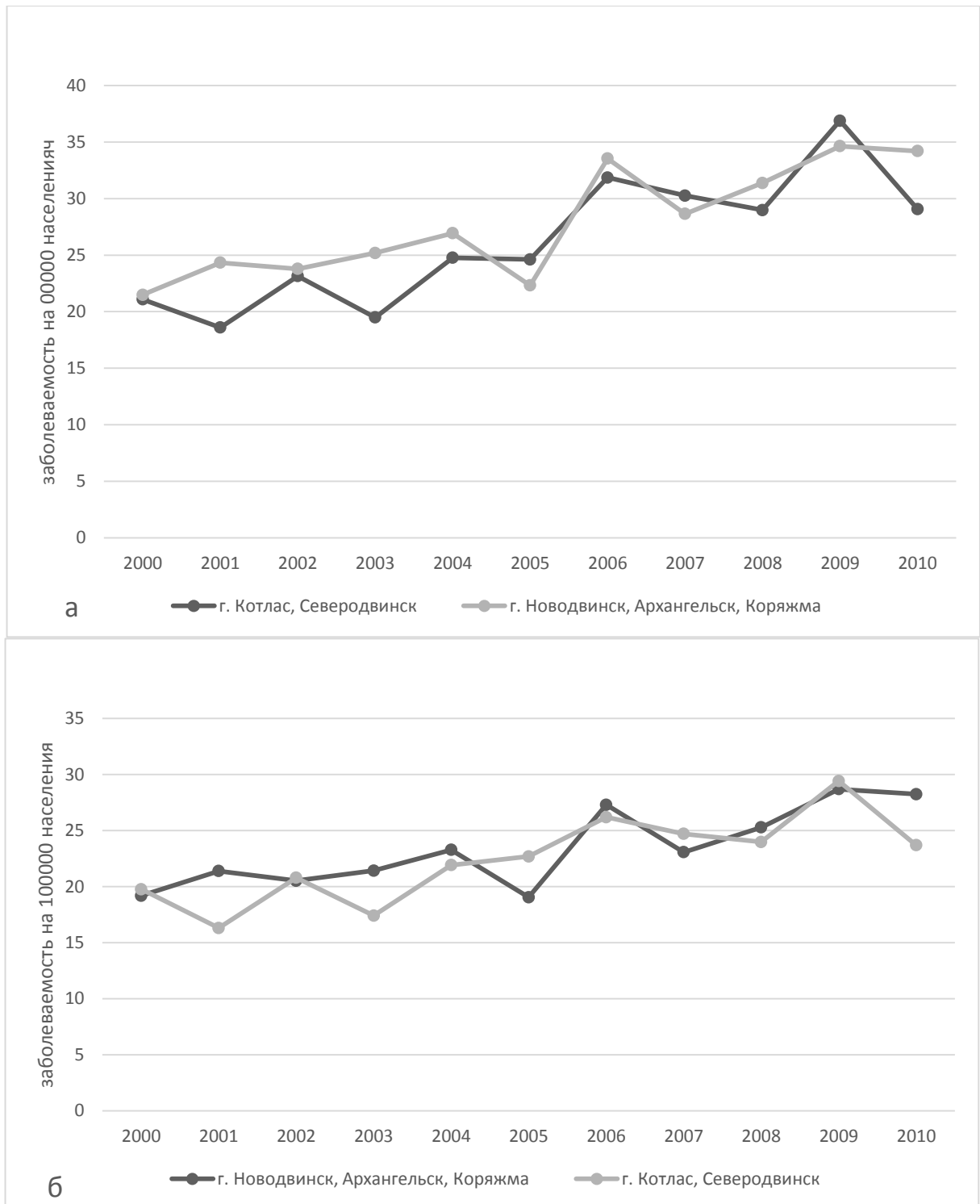


Рисунок 3.11. Динамика грубых (а) и стандартизованных (б) показателей заболеваемости РОК в городах Архангельской области в 2000-2010 году.

За анализируемый период грубый показатель заболеваемости РОК в городах Архангельск, Коряжма, Новодвинск (места расположения целлюлозно-бумажных комбинатов) варьировал от 21,5 до 34,2 на 100 000 населения (средний ежегодный прирост 5,8, $p < 0,0001$), в остальных городах

Архангельской области – от 21,1 до 29,1 (средний ежегодный прирост 4,9, $p < 0,0001$), стандартизованный показатель – от 19,2 до 28,2 (средний ежегодный прирост 3,8, $p < 0,0001$), и от 19,8 до 23,7 (средний ежегодный прирост 4,3, $p < 0,0001$), соответственно, различия незначительны.

Таким образом, в период с 2000 по 2010 гг. в Архангельской области отмечался существенный рост грубых и стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости и смертности от РОК, соответствовавший таковому на территории РФ. Этот рост был отмечен для обоих полов, городского и сельского населения, в городах с развитым целлюлозно-бумажным производством и без него. Более низкие «грубые» показатели заболеваемости мужского населения были связаны с меньшей пропорцией мужчин в старших возрастных группах: стандартизованные показатели превышали соответствующие показатели у женщин. Уровни заболеваемости городского населения были значимо выше таковых у сельского и не отличались друг от друга в городах с целлюлозно-бумажным производством и без него.

ГЛАВА 4.

Выживаемость больных раком ободочной кишки: популяционное регистровое исследование

4.1. Общая популяционная характеристика выживаемости больных раком ободочной кишки

Всего для анализа отобрано 4454 наблюдения. У 320 больных дата смерти совпадала с датой установления диагноза, в анализ выживаемости, согласно рекомендациям МАИР, они не включены. Из оставшихся для анализа выживаемости 4134 больных РОК, за период наблюдения 2569 (62,1%) погибли. Показатели ОСВ для всех больных РОК в АО за 2000-2013 годы составили: однолетняя – 54,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 52,9-55,9%), трёхлетняя - 37,5% (95% ДИ 32,0-36,0%), пятилетняя - 32,3% (95% ДИ 30,8-33,8%) (рис. 4.1). Медиана выживаемости составила 19,6 мес. (95% ДИ 17,8-21,6%).

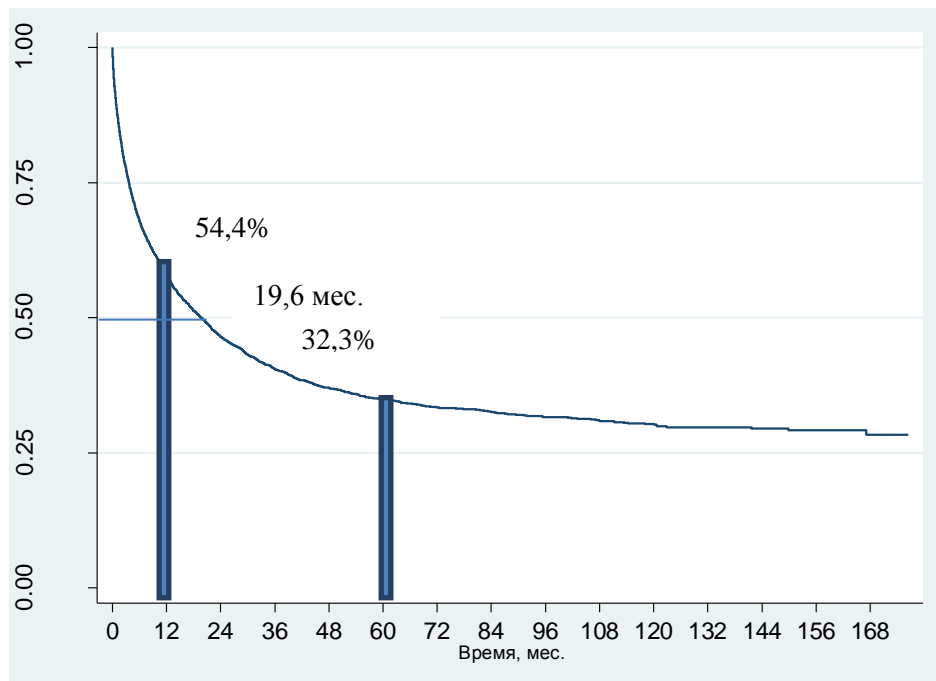


Рисунок 4.1. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г.

4.2. Медико-социальный анализ факторов прогноза выживаемости при раке ободочной кишки

Для анализа влияния на показатели выживаемости больных РОК введения Национального проекта «Здоровье» в 2006 году, мы разделили весь анализируемый промежуток времени на два периода – 2000-2006 и 2007-2013. В табл. 4.1 представлено распределение больных РОК по исходным факторам в зависимости от временного периода.

Таблица 4.1.

Распределение больных РОК по исходным факторам в зависимости от периода лечения

Факторы		Временной период		Всего	P
		2000-2006	2007-2013		
Пол	Женщины	1 244	1 516	2 760	0,256
	%	62,9	61,2	62	
	Мужчины	734	960	1 694	
	%	37,1	38,8	38	
Возрастная группа	до 40	58	43	101	<0,0001
	%	2,9	1,7	2,3	
	40-59	461	562	1 023	
	%	23,3	22,7	23	
	60-79	1 304	1 447	2 751	
	%	65,9	58,4	61,8	
	80+	155	424	579	
%	7,8	17,1	13		
Место жительства	Село	690	771	1 461	0,008
	%	34,9	31,1	32,8	
	Город	1 288	1 705	2 993	
	%	65,1	68,9	67,2	
Локализация	Правая	746	1 013	1 759	0,048
	%	37,7	40,9	39,5	
	Левая	1 099	1 325	2 424	
	%	55,6	53,5	54,4	

Факторы		Временной период		Всего	Р
	С18, 18.8, 18.9	133	138	271	
	%	6,7	5,6	6,1	
Стадия	1	141	231	372	<0,0001
	%	7,1	9,3	8,4	
	2	892	1 070	1 962	
	%	45,1	43,2	44,1	
	3	282	241	523	
	%	14,3	9,7	11,7	
	4	446	670	1 116	
	%	22,6	27,1	25,1	
	Не определена	217	264	481	
	%	11	10,7	10,8	
Тип лечения	Хирургическое	599	876	1 475	<0,0001
	%	30,3	35,4	33,1	
	Комбинированное	143	209	352	
	%	7,2	8,4	7,9	
	Паллиативное	358	351	709	
	%	18,1	14,2	15,9	
	Неизвестно	878	1 040	1 918	
	%	44,4	42	43,1	
Всего		1 978	2 476	4 454	
%		100	100	100	

Примечание. С18, С18.9=РОК без уточнения локализации, С18.8=две и более локализации РОК.

Прежде всего, необходимо отметить, что во второй временной период значительно, на 25,2%, возросло число больных по сравнению с первым. Анализ распределения показывает статистически достоверную разницу между временными периодами по ряду показателей. Так, существенно бóльшими были пропорции больных старшего возраста, проживающих в

городах, с опухолями, локализованными в правых отделах толстой кишки в период наблюдения 2007-13 гг. по сравнению с предыдущим. Что более важно, в более поздний временной период значительно увеличилось число больных с 1 и 4 стадиями, а также получавших радикальное хирургическое лечение.

Установлено, что в период 2007-2013 гг. выживаемость была выше, чем в период 2000-2006 гг.: медианы выживаемости 22,2 мес. (95%ДИ 20,3-25,7) и 16,5 мес. (95%ДИ 14,1-19,0), соответственно, $\chi^2=8,01$, $p=0,005$ (рис. 4.2). Кумулятивные показатели выживаемости представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2.

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

Интервал, мес.	N	Выживаемость, 95% ДИ %		
Период 2000-2006				
12	1974	53,1	50,8	55,2
24	1019	42,1	39,9	44,3
36	788	37,3	35,1	39,5
48	681	34,2	32,1	36,4
60	603	32,2	30,1	34,3
Период 2007-2013				
12	2472	55,5	53,5	57,4
24	1273	44,0	42,0	46,0
36	818	37,5	35,4	39,6
48	545	34,1	32,0	36,2
60	375	32,3	30,1	34,4

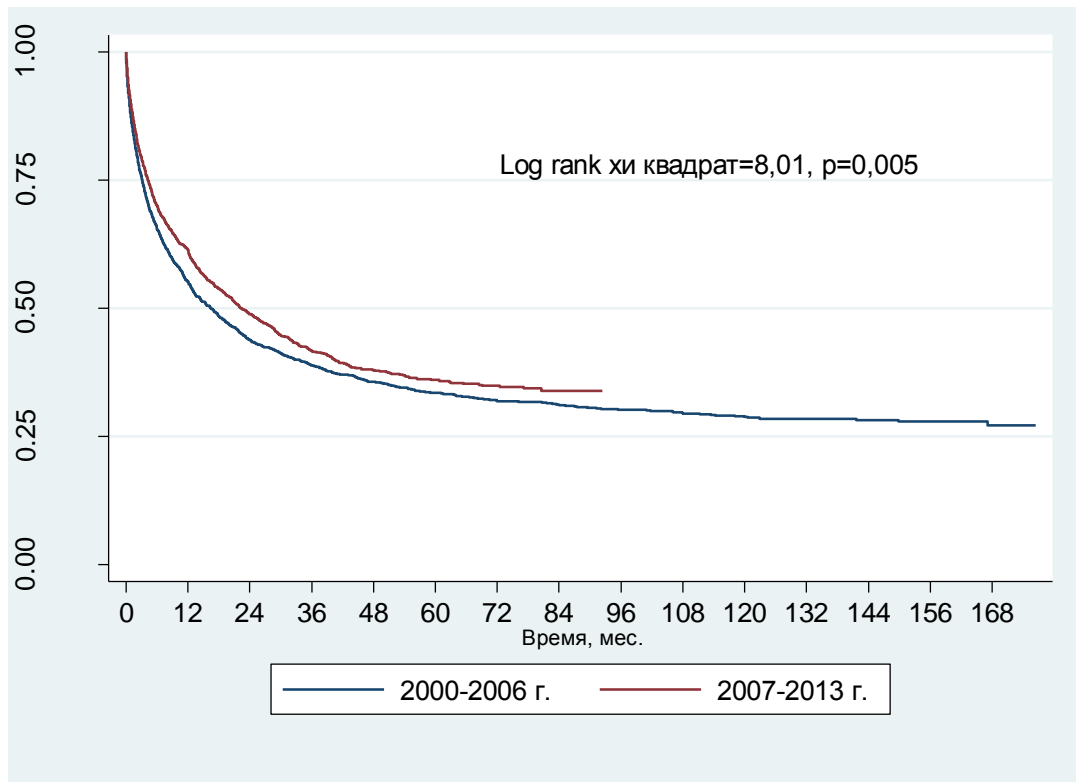


Рисунок 4.2. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от периода лечения.

Не зарегистрировано статистически значимых различий в опухолеспецифической выживаемости больных РОК по полу, медиана выживаемости у пациентов женского пола 20,1 мес. (95% ДИ 17,7-22,8 мес.), мужского – 18,9 мес. (95% ДИ 16,3-21,8 мес.), лог-ранговый критерий $p=0,18$ (рис. 4.3).

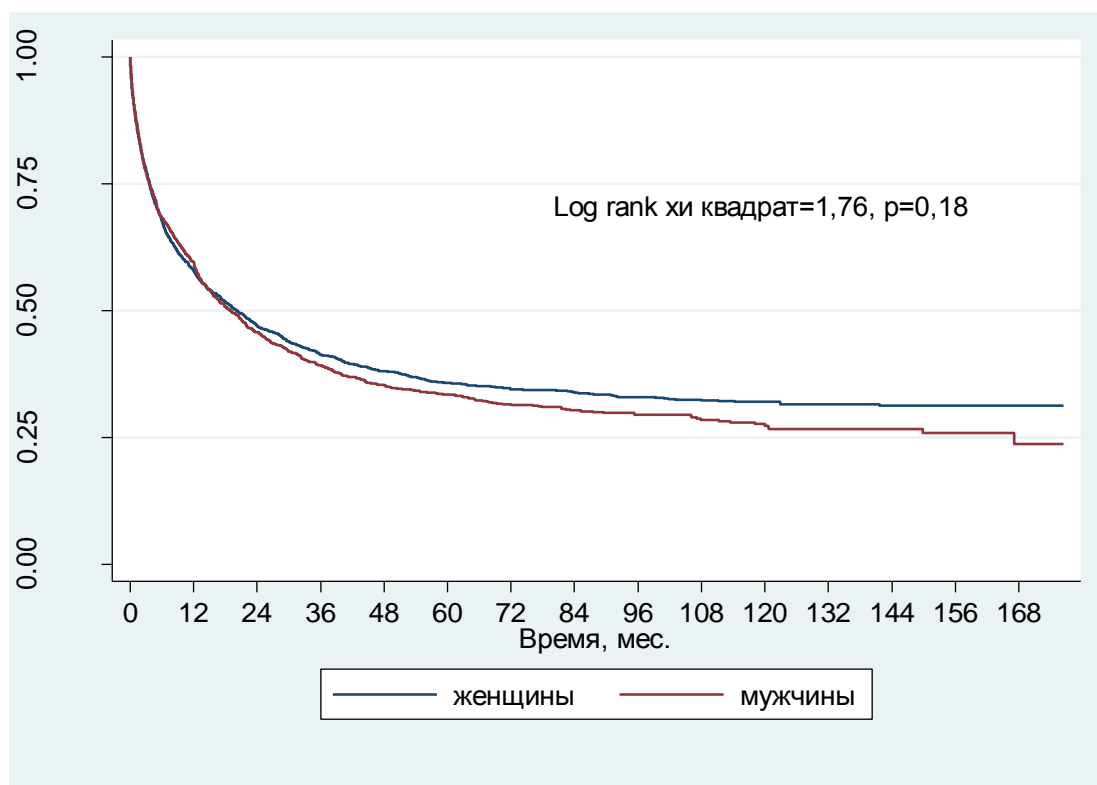


Рисунок 4.3. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от пола.

Выявлена прямая зависимость между возрастом и выживаемостью при РОК. Медиана выживаемости у пациентов до 40 лет составляла 63,9 мес. (95% ДИ 22,8-), в группе 40-59 лет 35,2 мес. (95% ДИ 28,5 -43), 60-79 лет 17,8 мес. (95% ДИ 16,0-20,8), 80 лет и старше – 7,9 мес. (95% ДИ 6,1-9,6). Различия статически значимы, $p < 0,001$ (рис. 4.4).

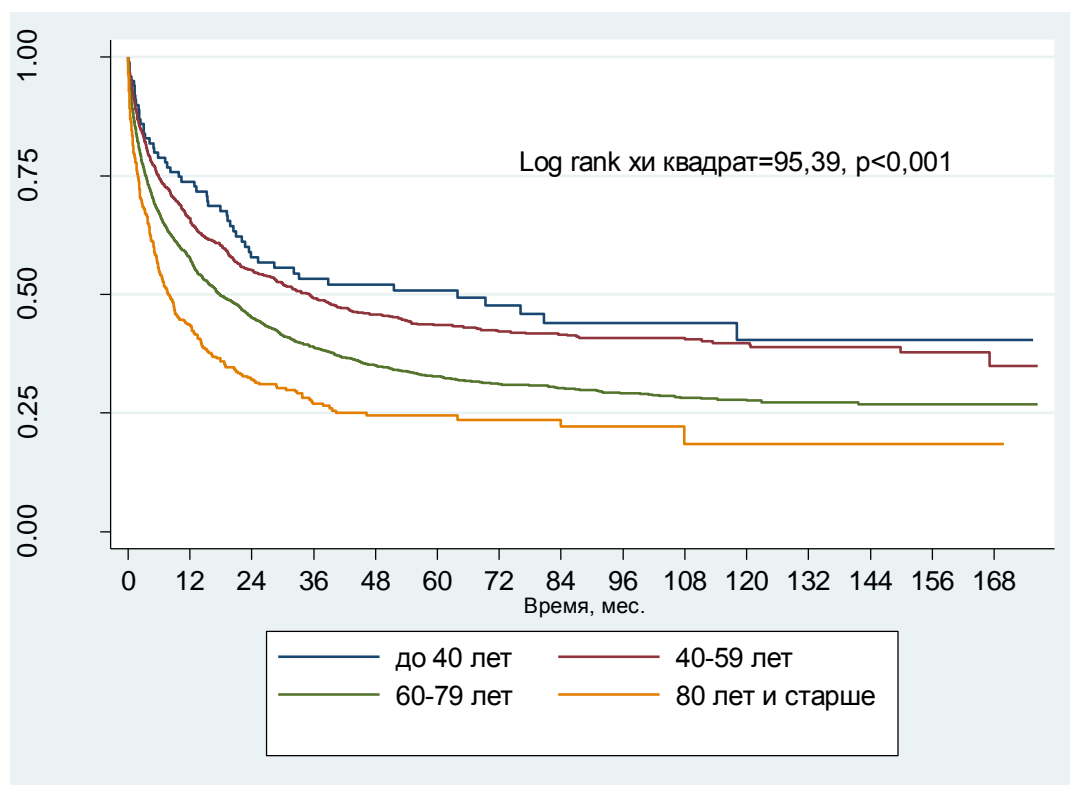


Рисунок 4.4. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от возраста.

Не выявлено различий в выживаемости при локализации РОК в правой (С18.0 – С18.4) и левой (С18.5 – С18.7) половинах ободочной кишки. Значительно ниже была выживаемость при неизвестной точной локализации РОК (С18, С18.9) и при локализации опухоли в более чем одной части ободочной кишки (С18.8), различия в выживаемости этих больных сравнительно с теми, у кого локализация установлена. Медиана выживаемости у больных с локализацией опухоли в правой половине ободочной кишки составила 13,2 мес. (95% ДИ 12,2-14,5), в левой половине ободочной кишки – 17,7 мес. (95% ДИ 16,2-19,3), при неизвестной уточненной топографии РОК (С 18, С 18.9) - 2,4 мес. (95% ДИ 1,7-3,5) и при локализации опухоли в более чем одной части ободочной кишки (С 18.8) – 13 мес. (95% ДИ 5,1-21,4), $p < 0,001$ (рис. 4.5).

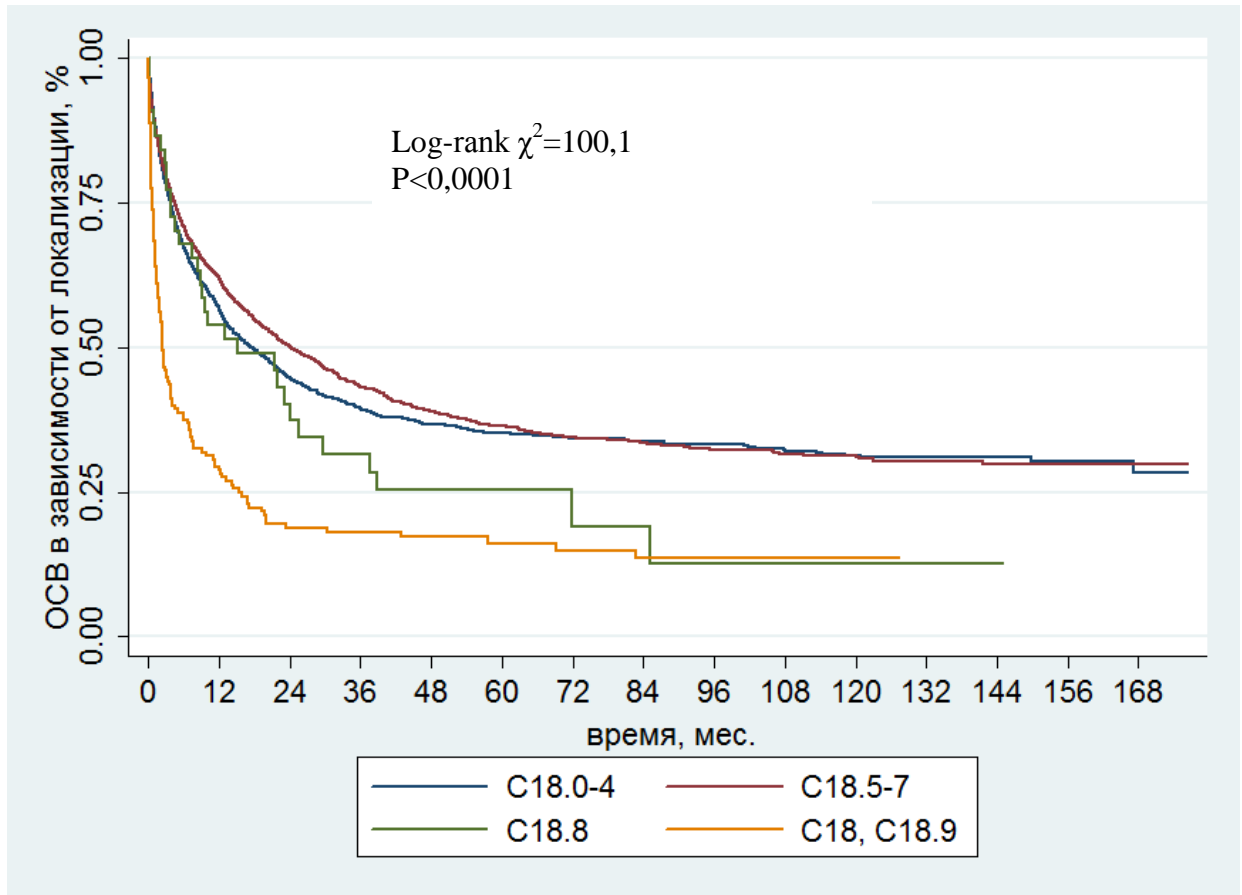


Рисунок 4.5. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от локализации опухоли.

Выявлены различия в выживаемости в зависимости от вида лечения. Наиболее высокими были показатели при радикальном хирургическом и комбинированном лечении, при паллиативном специальном лечении и отсутствии сведений о лечении – существенно ниже. Медина выживаемости у больных, которым проведено хирургическое лечение составила 87,5 мес. (95% ДИ 68,6-111,3), комбинированное лечение – 58,9 мес. (95% ДИ 48,2-87), паллиативное специальное лечение - 7,6 мес. (95% ДИ 6,5-8,9), у пациентов с отсутствием данных о проведённом лечении – 5,7 мес. (95% ДИ 5,0-6,5). Различия статистически достоверны, $p<0,001$ (рис. 4.6).

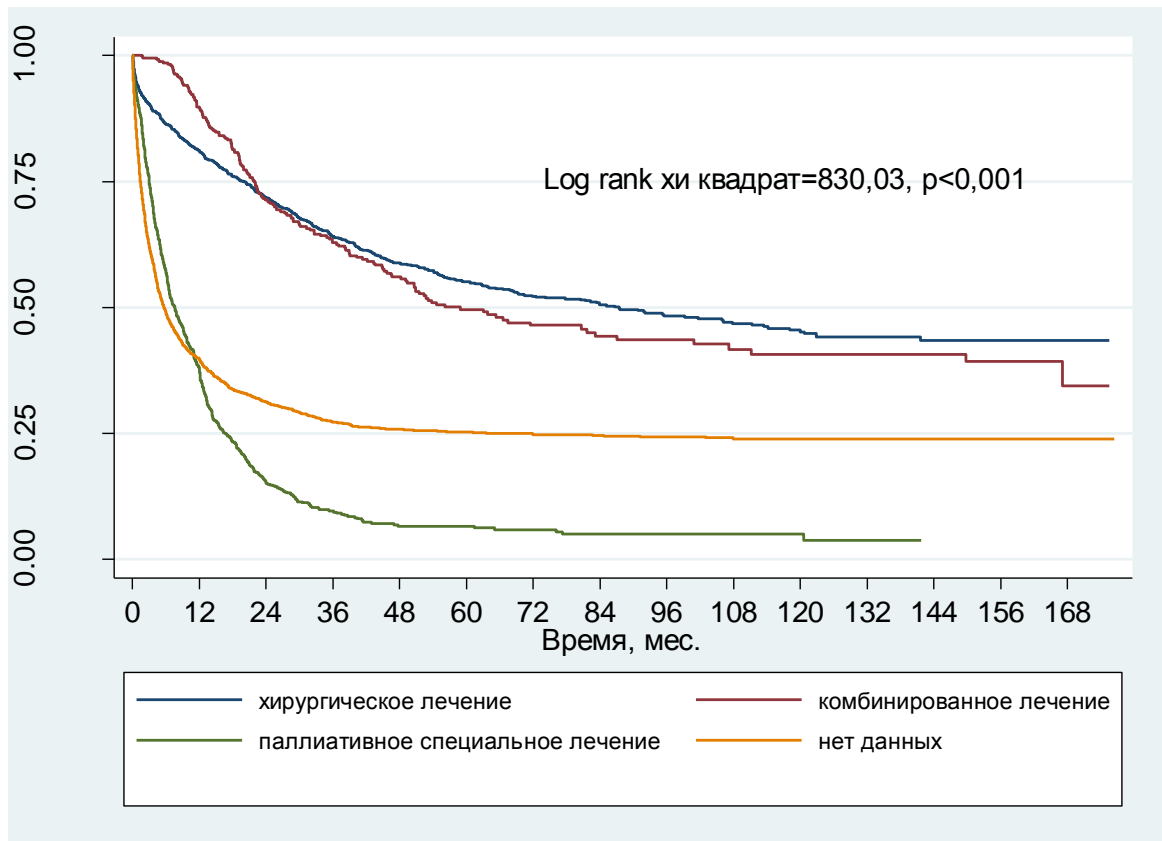


Рисунок 4.6. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от вида лечения.

Выявлены различия в выживаемости в зависимости от места жительства. Выше выживаемость в городах АО, чем в сельской местности. Медиана выживаемости у жителей городов – 23,1 мес. (95% ДИ 20,8-26,1), сельской местности – 13,5 мес. (95% ДИ 12,1-16,4). Различия статистически значимы, $p < 0,001$ (рис. 4.7).

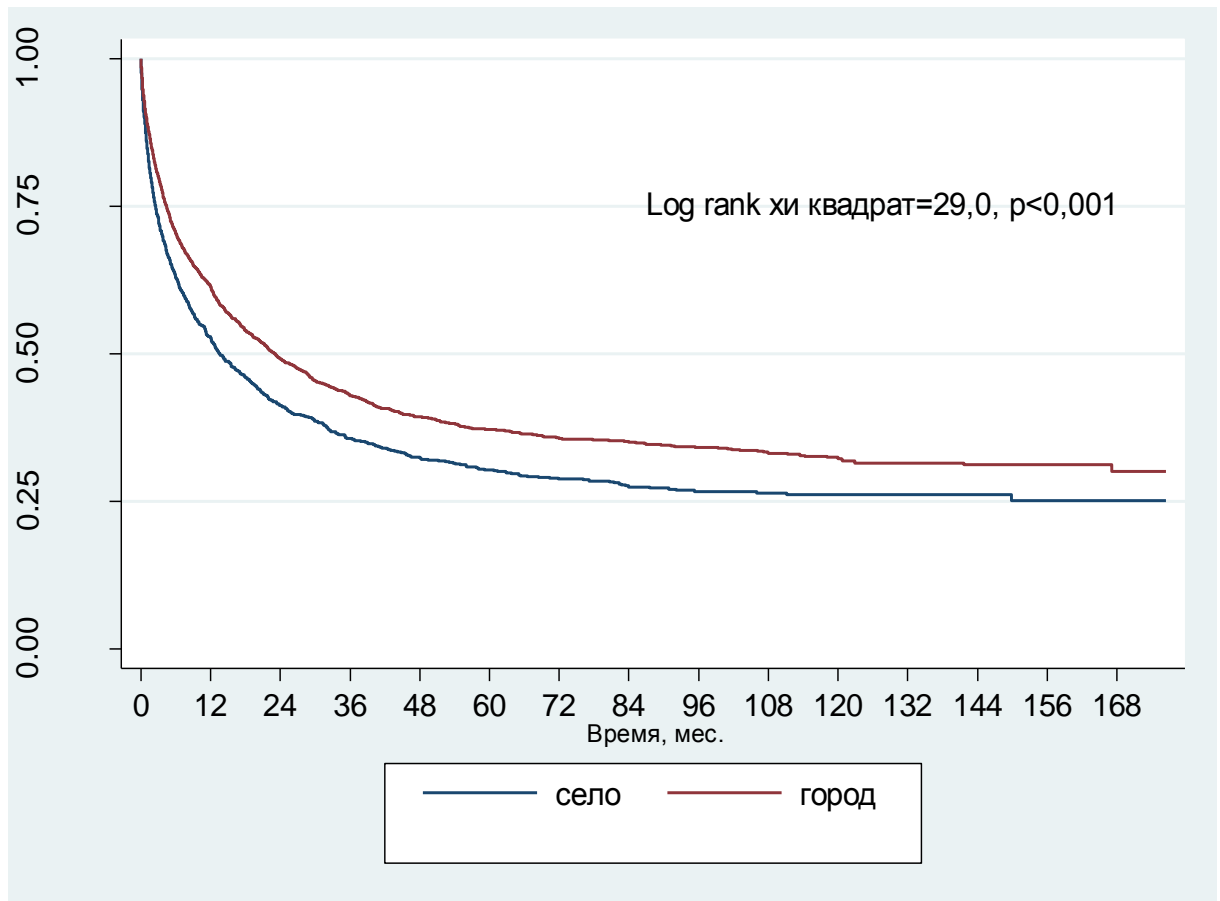


Рисунок 4.7. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от места жительства.

Выявлена обратная зависимость между выживаемостью и стадией РОК в АО в 2000-2013 годы. Медиана выживаемости при 1 стадии не достигнута, 2 стадии 35,2 мес. (95% ДИ 30,8-40,5), 3 стадии – 35,7 мес. (95% ДИ 29,3-45,4), 4 стадии – 4,2 мес. (95% ДИ 3,7-4,7), при неизвестной стадии – 6,4 мес. (95% ДИ 4,7-9,2). Различия статистически достоверны, $p < 0,001$ (рис. 4.8).

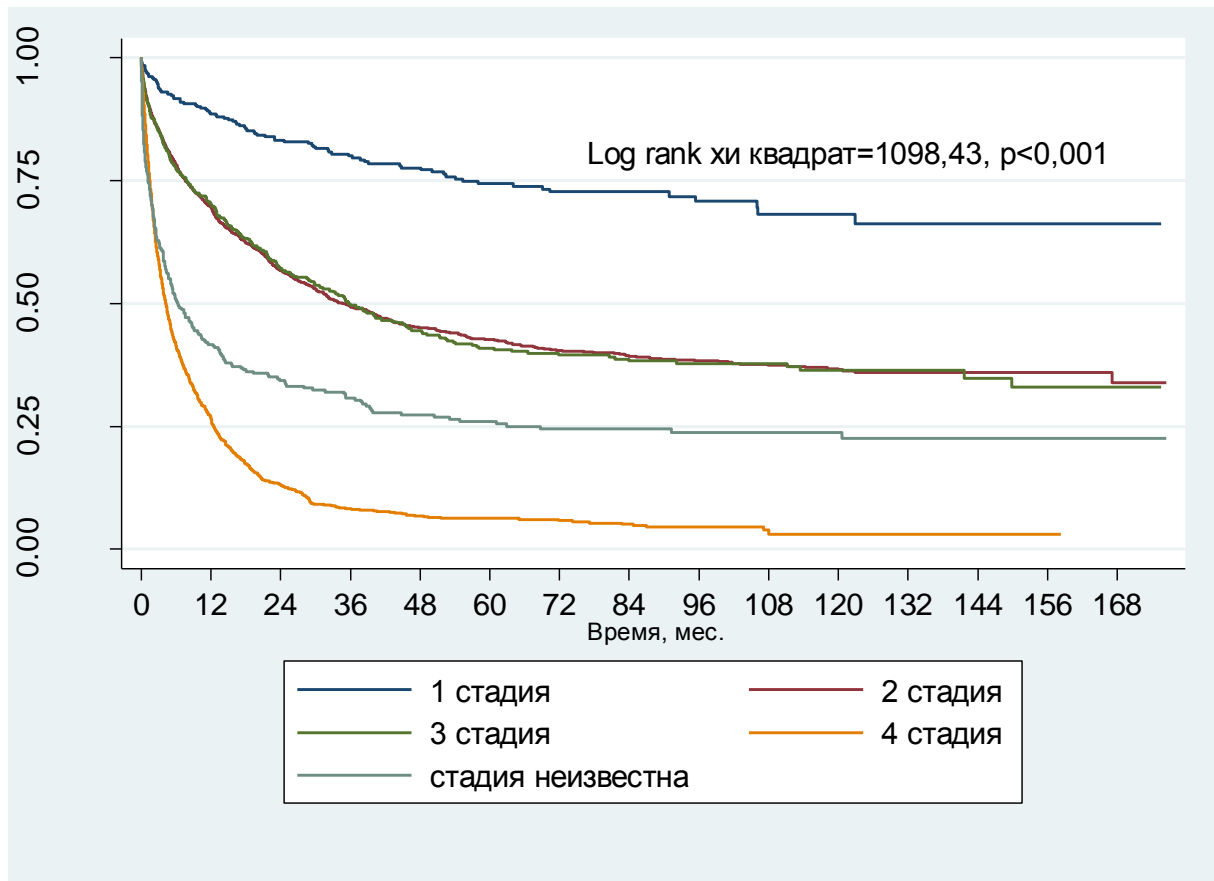


Рисунок 4.8. Опухолеспецифическая выживаемость пациентов раком ободочной кишки в АО в 2000-2013 г. в зависимости от стадии.

4.3. Многофакторный анализ выживаемости

Для выборки из 4134 наблюдений была построена значимая ($p < 0,001$) множественная модель пропорциональных рисков выживаемости Кокса (табл. 4.3).

Факторы прогноза опухолеспецифической выживаемости больных РОК в АО в 2000-2013

г.: множественная модель пропорциональных рисков Кокса.

Факторы прогноза		Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	P	95% ДИ	ОР	P	95% ДИ
Период лечения	2000-2006	1			1		
	2007-2013	0,89	0,005	0,83-0,97	0,95	0,18	0,87-1,03
Стадия	1	1			1		
	2	2,86	<0,001	2,30-3,55	2,52	<0,001	2,03-3,14
	3	2,88	<0,001	2,27-3,66	2,73	<0,001	2,15-3,48
	4	9,66	<0,001	7,75-12,04	6,88	<0,001	5,48-8,63
	Нет данных	5,46	<0,001	4,26-6,98	3,54	<0,001	2,75-4,55
Пол	женщины	1			1		
	мужчины	1,06	0,185	0,97-1,14	1,09	0,031	1,01-1,18
Возраст, лет	0-39	1			1		
	40-59	1,15	0,326	0,87-1,53	1,06	0,69	0,79-1,41
	60-79	1,56	0,002	1,19-2,06	1,40	0,02	1,06-1,84
	старше 80	2,21	<0,001	1,64-2,96	1,86	<0,001	1,38-2,51
Локализация опухоли	Правая	1			1		
	Левая	0,93	0,096	0,86-1,01	1,00	0,95	0,92-1,09
	C18, 18.8, 18.9	1,94	<0,001	1,65-2,28	1,57	<0,001	1,33-1,85
Место жительства	город	1			1		
	село	1,25	<0,001	1,15-1,35	1,20	<0,001	1,11-1,30
Вид лечения	Хирургическое	1			1		
	Комбинированное	1,04	0,681	0,87-1,23	0,91	0,267	0,76-1,08
	Паллиативное	3,92	<0,001	3,50-4,39	2,32	<0,001	2,05-2,63
	Нет данных	2,88	<0,001	2,61-3,18	2,13	<0,001	1,92-2,36

Примечание. ОР=отношение рисков смерти от рака ободочной кишки (РОК) и связанных с ним причин, ассоциированное с факторами прогноза. C18, C18.9=РОК без уточнения локализации, C18.8=две и более локализации РОК.

Как видно из таблицы 4.3, исходное отношение рисков (ОР) смерти от РОК в зависимости от временного периода составляло 0,89 ($p=0,005$, 95% ДИ

0,83-0,97), что говорит о статистически значимом уменьшении риска смерти во втором периоде наблюдения (2007-2013 гг.) по сравнению с первым (2000-2006 гг.) и видно из рис. 4.9(а). Введение стадии в регрессионную модель несколько снизило регрессионный коэффициент до 0,86 ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,80-0,94), рис 4.9(б). Дальнейшее введение в регрессионную модель пола, возраста, локализации опухоли, места жительства не привело к существенному изменению регрессионного коэффициента, что наглядно представлено на рис. 4.9(в) (ход импутации в регрессионную модель представлен по ссылке

URL:http://www.nsmu.ru/student/faculty/department/lych_diag_terap/nauka.php).

После введения в регрессионную модель переменной «тип лечения», различия в выживаемости в сравниваемые периоды наблюдения перестали быть значимыми (OR=0,94, $p=0,143$, 95% ДИ=0,87-1,02), это графически представлено на рис. 4.9 (г).

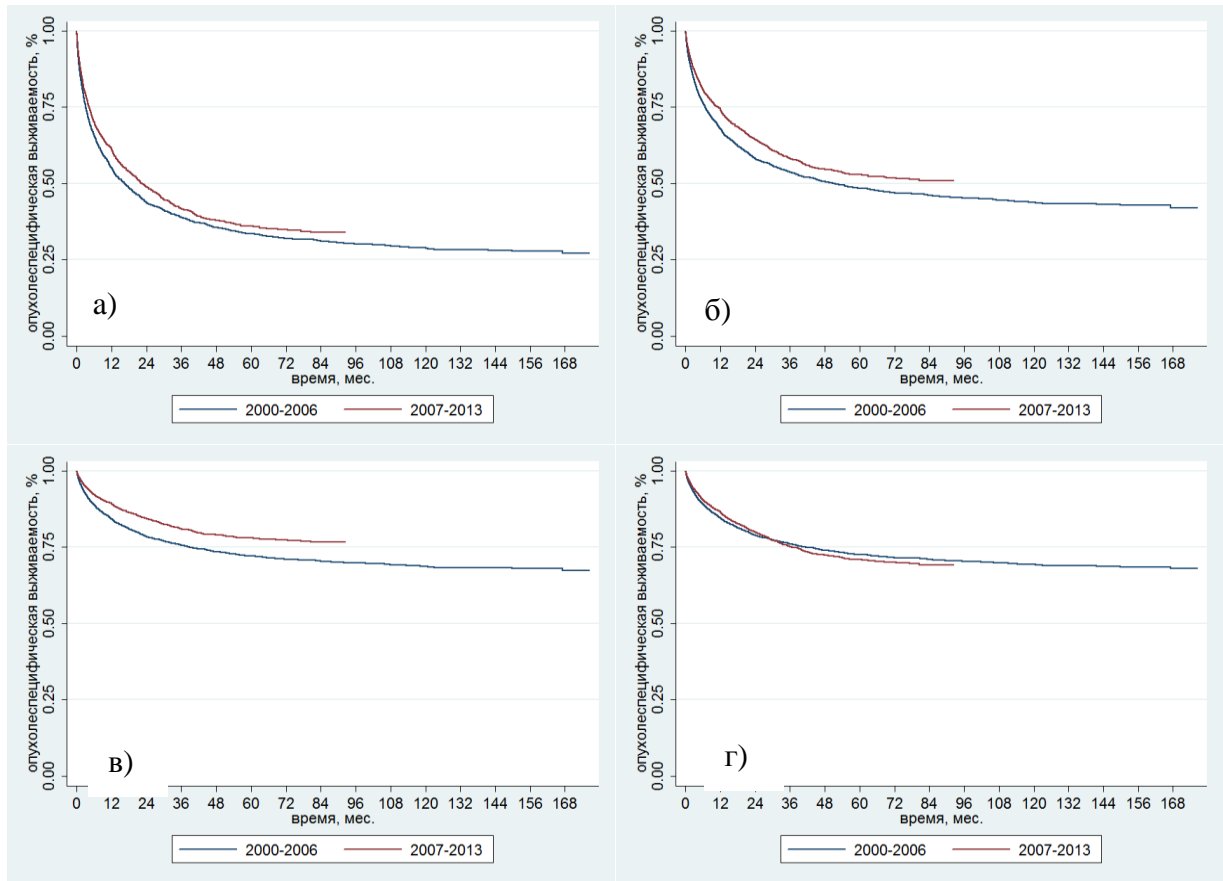


Рисунок 4.9. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных (период лечения (а), стадия (б), место жительства пол, возраст и локализация опухоли (в) и тип лечения (г)).

Можно сказать, таким образом, что более высокие показатели выживаемости больных РОК во втором временном периоде не были связаны с большей эффективностью скрининга, учитывая даже большую долю больных с распространенными стадиями в более поздний период. Главная причина этих изменений – более частое использование хирургического и комбинированного лечения больных с этой патологией. Это стало очевидно, когда значимость различий в выживаемости между временными периодами исчезла после коррекции по этому фактору.

Исходное отношение рисков (ОР) для локализации опухоли в левой части ободочной кишки (С18.5-С18.7) составляло 0,93 ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,86-1,01), при неизвестной уточненной топографии РОК (С 18, С 18.9) - 2,21 (95% ДИ 1,85-2,65) и при локализации опухоли в более чем одной части

ободочной кишки (С 18.8) – 1,26 (95% ДИ 0,88-1,79), что говорит о статистически значимом увеличении риска смерти при С18, С18.9, С18.8 и графически представлено на рис. 4.10 (а). Дальнейшее введение в регрессионную модель пола, возраста, места жительства, временного периода не привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов. Введение стадии в регрессионную модель несколько снизило регрессионный коэффициент при С18.8 и С18, с18.9 до 1,17 и 1,93, соответственно ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,83-1,67 и 1,61-2,31, соответственно), графически представлено на рис. 4.10 (б). Введение типа лечения в регрессионную модель снизило регрессионный коэффициент до 1,69 ($p < 0,001$, 95% ДИ 1,41-2,03) при С18, с18.9 (рис. 4.10 (в)). Дальнейшее введение в регрессионную модель гистологии не привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов.

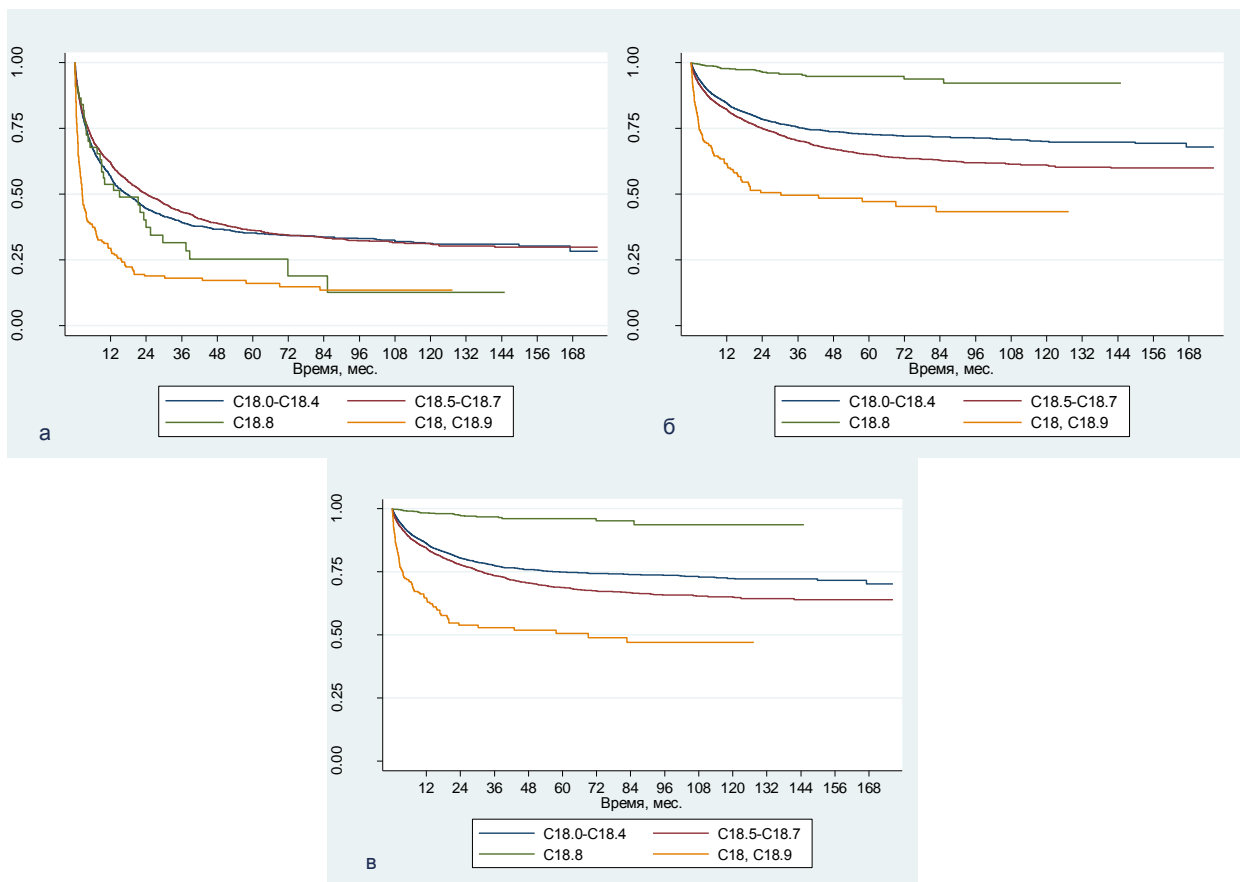


Рисунок 4.10. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных (локализация (а), пол, возраст, место жительства, временной период, стадия (б), и тип лечения (в)).

Исходное отношение рисков (ОР) для комбинированного лечения составляло 1,04 ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,87-1,23), паллиативного специального - 3,92 (95% ДИ 3,50-4,39) и неизвестного - 2,88 (95% ДИ 2,61-3,18), что говорит об одинаковом риске смерти при хирургическом и комбинированном лечении и статистически значимом увеличении риска смерти при паллиативном специальном и неизвестном лечении (рис. 4.11 (а)). Дальнейшее введение в регрессионную модель пола, возраста, места жительства пациентов, локализации опухоли и временного периода не привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов. Введение возраста в регрессионную модель стадии снизило регрессионный коэффициент до 0,90 при комбинированном лечении ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,76-1,08), до 2,31 (95% ДИ 2,04-2,61) при паллиативном специальном лечении, до 2,12 (95% ДИ 1,91-2,36) при неизвестном лечении, что графически представлено на рис. 4.11 (б). Введение в модель гистологии не привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов.

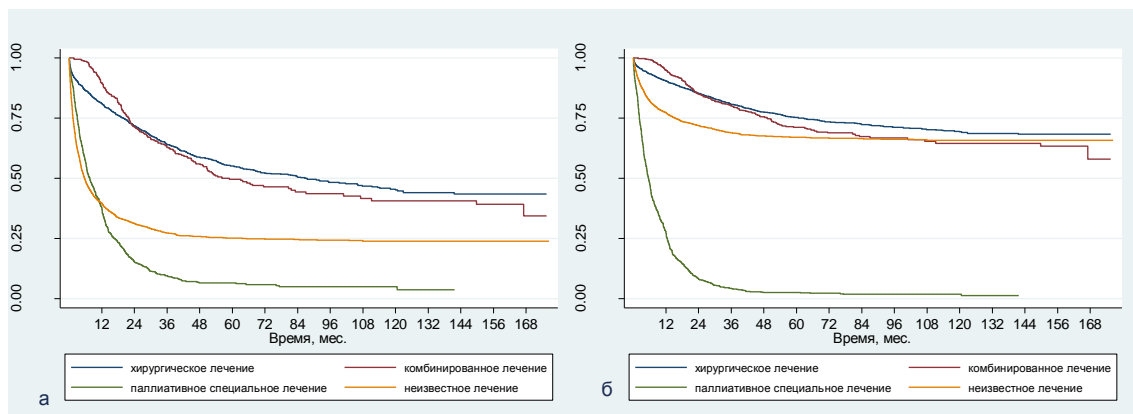


Рисунок 4.11. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных (тип лечения (а), пол, возраст, локализация опухоли, временной период, стадия (б)).

Исходное отношение рисков смерти от РОК (ОР) для пациентов, проживающих в городах АО составляло 0,80 ($p < 0,001$, 95% ДИ 0,74-0,87), рис. 4.12 (а), что говорит о статистически значимом снижении риска смерти горожан. Дальнейшее введение в регрессионную модель пола, возраста, типа лечения, региона, локализации, временного периода, стадии, гистологии не

привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов, что графически представлено на рис. 4.12 (б).

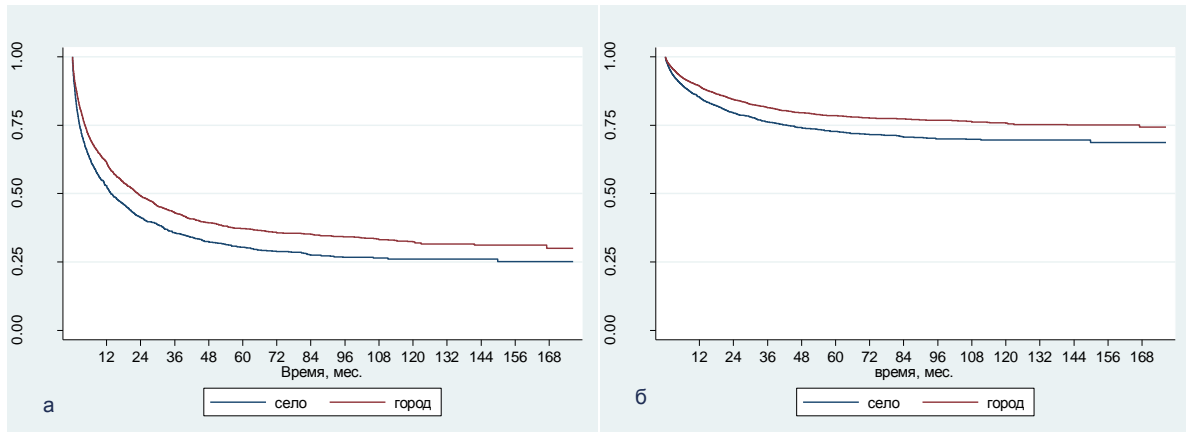


Рисунок 4.12. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных (место жительства (а), пол, возраст, локализация опухоли, временной период, стадия, тип лечения, гистология (б)).

Исходное отношение рисков (ОР) для второй стадии (по сравнению с I) составляло 2,86 ($p < 0,001$, 95% ДИ 2,30-3,55), третьей – 2,88 (95% ДИ 2,27-3,66), четвертой – 9,66 (95% ДИ 7,75-12,04) и неизвестной – 5,46 (95% ДИ 4,26-6,98), что говорит о статистически значимом увеличении риска смерти при второй, третьей, четвертой и неизвестной стадии, при этом риск смерти при второй и третьей стадии одинаковые (рис. 4.13 (а)). Дальнейшее введение в регрессионную модель пола, места жительства, локализации опухоли, временного периода, типа лечения и гистологии не привело к существенному изменению регрессионных коэффициентов, что графически представлено на рис. 4.13 (б).

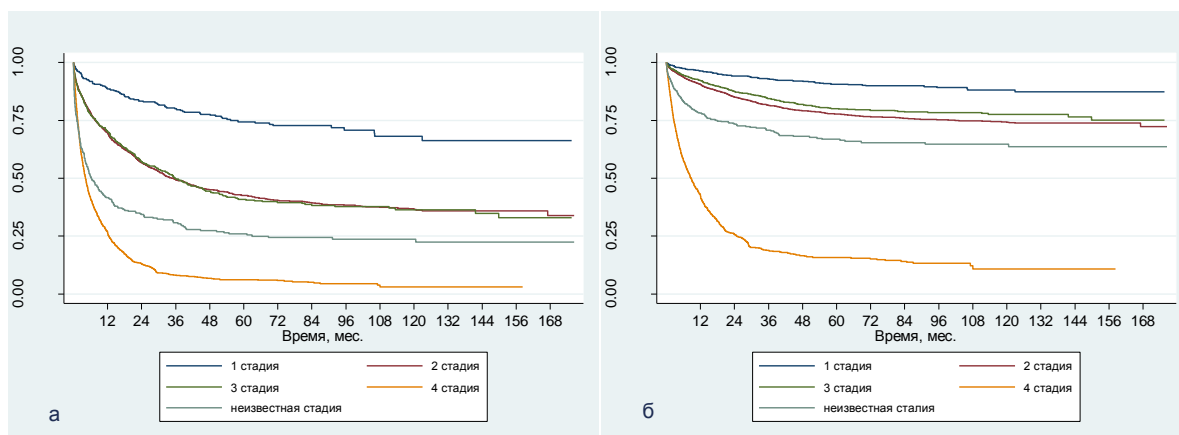


Рисунок 4.13. Многофакторный анализ выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области в 2000-2013 гг., последовательный ввод переменных (стадия (а), пол, возраст, локализация опухоли, место жительства, временной период, стадия, тип лечения, гистология (б)).

Таким образом, независимыми фактором прогноза в множественной регрессионной модели Кокса оказались стадия (ОР=2,5-6,9 при II-IV стадии по сравнению с I стадией), пол (ОР=1,1 для мужчин), возраст 60-79 лет (ОР=1,4) и старше 80 лет (ОР=1,9) сравнительно с возрастом до 40 лет, неопределенная и множественная локализация опухоли (ОР=1,6), проживание в городе (ОР=0,8). Риск смерти был значимо повышен у больных, получавших паллиативное лечение (ОР=2,3) и при отсутствии данных о лечении (ОР=2,1) по сравнению с получавшими хирургическое лечение. Значимые клинические и эпидемиологические факторы были сгруппированы в группы риска (табл. 4. 4), в результате получены благоприятный, промежуточный и неблагоприятный профили выживаемости, статистически значимо предсказывающие исход (рис. 4.14).

Группировка факторов риска для оценки прогноза выживаемости больных РОК, данные АОКР, 4454 наблюдения.

Фактор	ОР	Баллы
стадия	2,5-6,9	0 – 1 стадия 1 – 2 стадия 2 – 3 стадия 3 – 4, неизвестная стадия
пол	1,1	0 – женский 1 – мужской
возраст	1,4-1,9	0 – до 40 лет 1 – 40-79 лет 2 – 80 и старше
локализация	1,6	0 – установлена 1 – множественная, неизвестная
место жительства	1,3	0 – город 1 – село
вид лечения	2,1-2,3	0 – хирургическое/комбинированное 1 – паллиативное, нет сведений

Примечание. ОР=отношение рисков в регрессионной модели Соx.

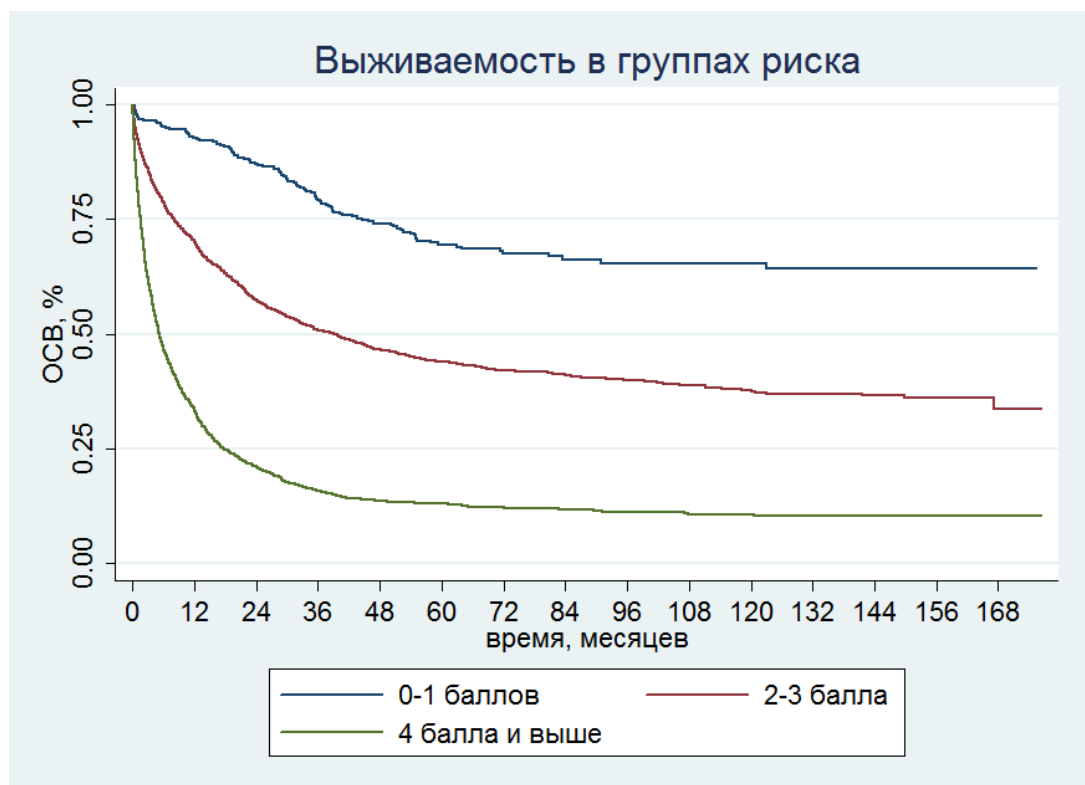


Рисунок 4.14. Выживаемость в группах риска.

Медиана выживаемости в группе благоприятного прогноза не достигнута, в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза составила 39,3 (95% ДИ 32,7-44,8) и 5,1 (95% ДИ 4,6-5,8) месяцев, соответственно, $\chi^2=943,7$, $P<0,001$. Показатели 5-летней выживаемости в группах риска составляли 69% (95% ДИ 64%-74%), 43% (95% ДИ 41%-45%), 11% (95% ДИ 9%-13%).

ГЛАВА 5.

Среднесрочный прогноз заболеваемости и выживаемости при раке ободочной кишки по данным популяционного регистра, расчёт нагрузки на подразделения ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

За период с 2000 по 2013 г. диагноз РОК был установлен 4454 больным. Абсолютное число зарегистрированных больных возросло с 259 в 2000 до 387 в 2013 г. Грубый показатель заболеваемости для обоих полов в исследуемый период вырос с 18,6 до 32,2 на 100000 населения в 2000 и 2013 гг., соответственно (рис. 5.1). За этот период численность населения АО сократилась на 188 тысяч, а доля населения старше 50 лет выросла с 26 до 35%. Значение R2 для тренда составило 0,92. Показатели 1- и 5-летней выживаемости выросли с 54 до 55% в 2000 и 2012 гг. и с 32 до 34% в 2000 и 2010 гг., соответственно. Значения R2 для трендов составили 0,20 и 0,17 , соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5-летней выживаемости 59% и 37%, соответственно (рис. 5.1) .

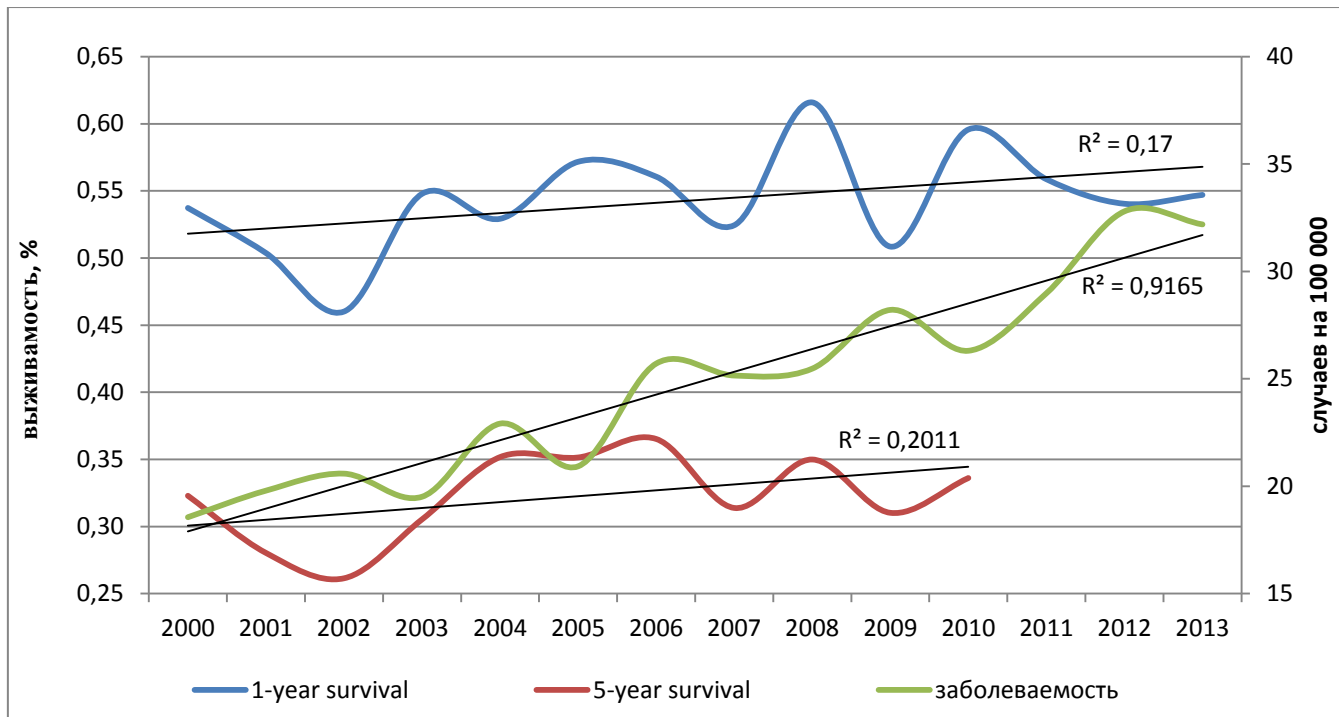


Рисунок 5.1. Динамика заболеваемости и опухолеспецифической выживаемости больных РОК в 2000-2013 гг. по данным АОКР

По данным АОКР в 2000-2013 гг. специальное лечение получали 57,1% больных РОК среди вновь выявленных. Из них 41% и 17,8% получали хирургическое лечение и химиотерапию, соответственно (рис. 5.2). Требуется дополнительный анализ явное снижение доли больных РОК, получивших специальное лечение, в том числе хирургическое, в 2004-2006 гг. на фоне неуклонно возрастающего их общего числа. В целом, это, однако, не отразилось на тренде этого показателя.

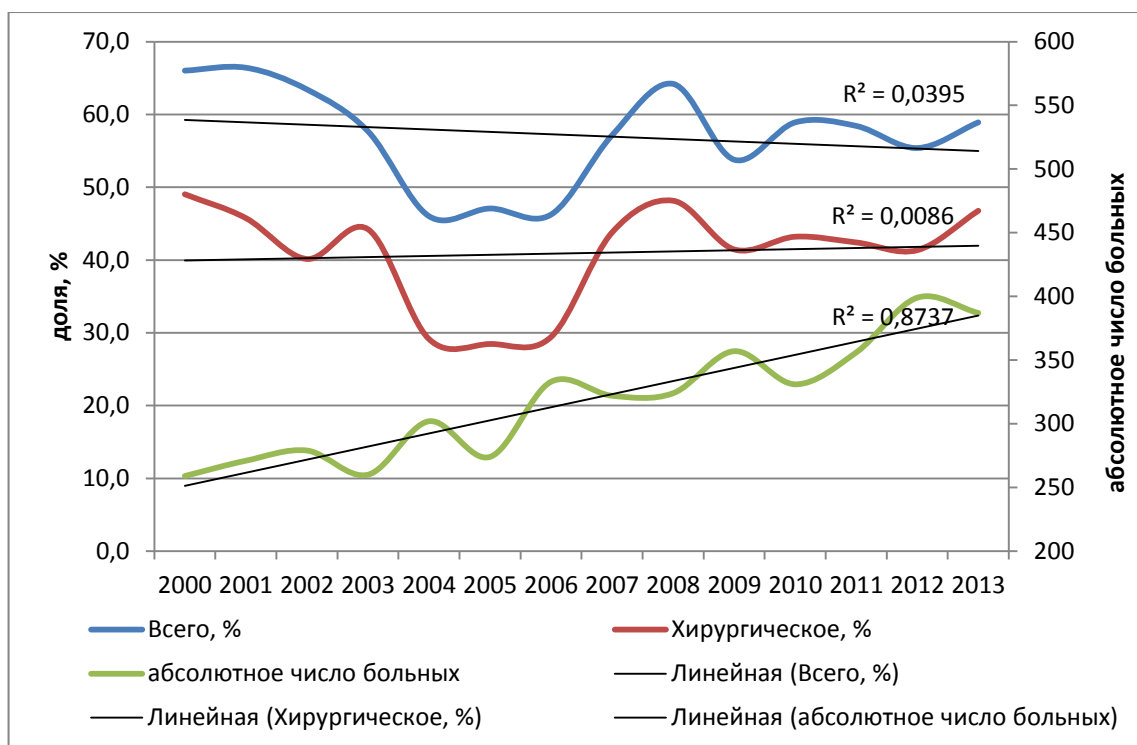


Рисунок 5.2. Доля получавших специальное лечение при РОК, АО, 2000-2013 гг.

Линейный тренд был продолжен до 2018 г., в результате ожидаемый прирост заболеваемости в ближайшие пять лет и показатель заболеваемости в 2018 г. могут составить дополнительно 18% и 38 случаев на 100000 населения, соответственно. Детали анализа с помощью линейной регрессионной модели ARIMA приведены ниже.

Отмечен статистически значимый тренд возрастания общего числа больных РОК ($R^2 = 0,87$). Доля получавших специальное лечение остаётся стабильной (R^2 для тренда 0,04).

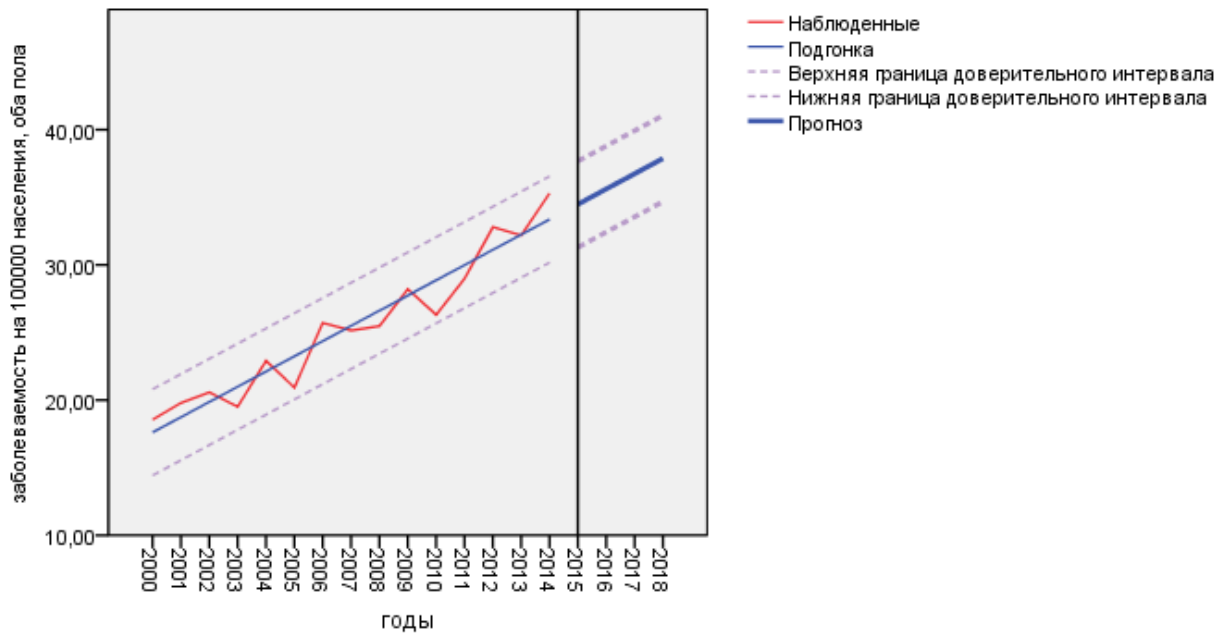


Рис. 5.3. Прогноз заболеваемости РОК в АО на 5 лет.

Ожидаемый прирост заболеваемости за 5 лет, рассчитанный с помощью функции ARIMA, составляет 17,7% (7,3% на 4 года – с 2014 по 2018 г.). При этом автокорреляционная функция в анализируемых временных рядах не превышали допустимые границы погрешности на протяжении всего периода анализа (рис. 5.4).

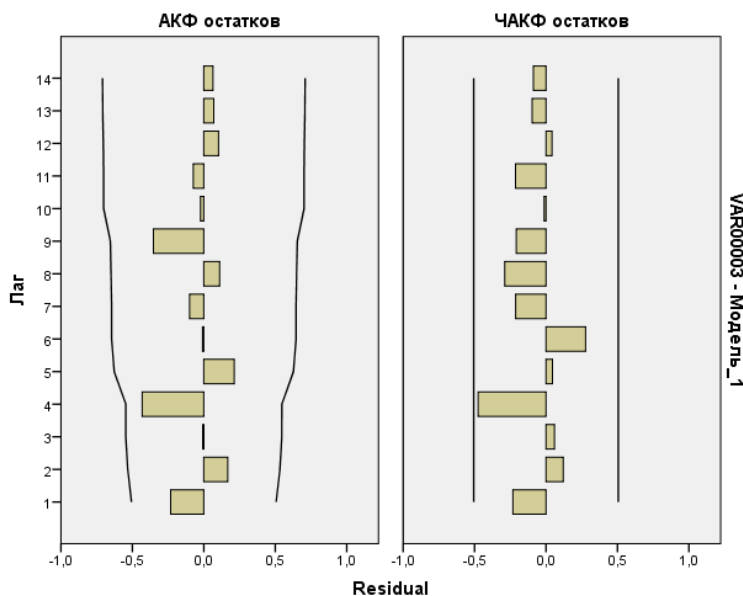


Рис. 5.4. Колебания АКФ и ЧАКФ в анализируемых временных рядах.

Прогнозируемые значения заболеваемости, рассчитанные нами, представлены в табл. 5.1

Таблица 5.1

Прогноз заболеваемости РОК до 2018 г.

Модель		2015	2016	2017	2018
	Прогноз	34,49	35,62	36,74	37,87
	Верхняя граница доверительного интервала	37,68	38,81	39,93	41,06
	Нижняя граница доверительного интервала	31,31	32,43	33,56	34,68

С учётом имеющейся тенденции снижения численности населения можно ожидать численность населения АО к 2018 г. порядка 1 100 000. Но, учитывая тенденцию его неуклонного старения, можно ожидать дальнейшего ежегодного прироста числа новых случаев. Ранее нами было показано что риск РОК минимален до 50 лет, но экспоненциально возрастает в дальнейшем. Таким образом, можно ожидать, что количество пациентов с вновь выявленным РОК в 2018 г. составит 418 человек, или на 40 пациентов больше, чем в 2013 г. Мы постарались проанализировать, как этот прирост отразится на работе подразделений ГБУ АО «АКОД» при организации помощи большему количеству больных (табл. 5.2).

Анализ ожидаемого прироста количества пациентов с вновь выявленным РОК в ГБУ АО «АКОД» к 2018 г.

Вид помощи	Больных в 2013 г.	Обращений в 2013 г.	Индекс повторного обращения*	Коэффициент возрастания**	Прогноз обращений в 2018 г.
Амбулаторная (поликлиника АКОД)	376	594	1,58	1,18	701
Дневной стационар (химиотерапия)	8	22	2,75	1,18	26
Стационар хирургическое лечение	152	189	1,24	1,18	223
Стационар химиотерапия	52	383	7,36	1,18	452

* Рассчитан по данным обращений в 2012-13 гг. ** Рассчитан по линейному тренду грубой заболеваемости РОК в 2000-2013 гг. в Архангельской области.

Таким образом, только за счёт прироста рассматриваемой категории пациентов увеличится нагрузка на данные подразделения к 2018 г.: дополнительно можно ожидать 78, 4 и 25 госпитализаций в ХОН№5, ДС и ХТО, соответственно. Кроме того, увеличится нагрузка и на амбулаторное звено онкологической помощи (диспансерное отделение (ДО) АКОД): как минимум на 72 и 35 посещений к онкопроктологу и химиотерапевту ДО в год.

Показатели 1- и 5-летней выживаемости практически не изменились - с 54 до 55% в 2000 и 2012 гг. и с 32 до 34% в 2000 и 2010 гг., соответственно. Значения R^2 для трендов составили 0,20 и 0,17, соответственно. При данном приросте через пять лет можно ожидать уровни 1- и 5-летней выживаемости 59% и 37%, соответственно. Однако эти показатели не достигли значимого уровня, поэтому для прогноза необходимо брать во внимание не точечные значения прогноза, а его вариации в пределах доверительного интервала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В данной работе проанализирована структура эпидемиологических показателей и динамика заболеваемости и смертности при раке ободочной кишки в 2000 – 2010 годах, оценена динамика выживаемости при раке ободочной кишки в 2000-2013 гг. по временным периодам в Архангельской области по данным АОКР, проанализированы факторы, влияющие на нее.

В структуре заболеваемости преобладали опухоли сигмовидной кишки, составлявшие 43% случаев. Вместе с опухолями нисходящей кишки и селезеночного изгиба левосторонние опухоли ободочной кишки составили 56%. По данным литературы, РОК диагностируется в левой части кишечника чаще, чем в правой. В Великобритании в 2007 – 2009 годы около 60% опухолей кишечника были диагностированы в нисходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке, ректосигмоидном соединении, прямой кишке и анусе [156, 242, 243]. По другим данным, дистальные отделы толстой кишки поражаются в 70% всех случаев [172]. В нашем исследовании учтена только заболеваемость РОК, но при объединении регистровых данных о случаях колоректального рака C18-21, доля левосторонних опухолей составила бы 77%. Это может свидетельствовать о недостаточной диагностике опухолей правых отделов толстой кишки, характеризующихся более скрытым, бессимптомным течением, и, главное, в значительно меньшей степени, чем дистальные, доступных диагностике.

По данным исследования на базе данных SEER-Medicare, средний возраст пациентов с диагнозом РОК с 1992 по 2000 гг. с годами увеличивался [172]. В нашей работе такой закономерности не обнаружено: прирост среднего возраста составил несущественные 1,2 года, R2 для тренда – 0,11. В то же время, очевидно, что риск развития РОК увеличивается с возрастом. Диагноз редко ставится в возрасте до 40 лет, а заболеваемость значительно

возрастает в возрасте от 40 до 50 лет. Около 91% случаев диагностируется у лиц в возрасте 50 лет и выше. В США вероятность развития инвазивного РОК у лиц в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1 к 110 для мужчин и 1 к 139 для женщин. У лиц в возрасте старше 70 лет заболеваемость увеличивается до 1 к 22 для мужчин и 1 к 24 для женщин [81]. В Великобритании в период между 2008 и 2010 годами 73% случаев РОК были диагностированы у людей в возрасте 65 лет и старше. Возрастные коэффициенты заболеваемости резко возрастают после 50-летнего возраста, самые высокие показатели в возрастной группе 85 + [98, 193, 198, 202, 226]. В нашем исследовании обнаружены аналогичные тенденции. Средний возраст пациентов РОК в Архангельской области (68,5 лет) незначительно выше данных по России (66,5-67,8 лет) [26]. Заболеваемость резко возрастает после 60 лет: прирост заболеваемости РОК в Архангельской области отмечен в основном за счёт этой возрастной группы.

В когорте АОКР слизеобразующие опухоли были выявлены в 2,4% случаев. Это значительно меньше по сравнению с опубликованными данными: доля слизеобразующих опухолей составляет 6-19% [130, 179]. Описана более высокая частота муцинозных гистотипов для проксимальных опухолей толстой кишки [130, 179]. Большинство, до 90%, случаев рака кишечника составляют аденокарциномы, происходящие в основном из аденоматозных полипов (аденом). Последние являются доброкачественными опухолями, которые развиваются из нормальных клеток слизистой оболочки толстой кишки и присутствуют примерно у трети населения Европы и США [193].

В структуре распределения РОК по исходной распространённости стадии I, II, III и IV были установлены у 6,0%, 42,9%, 16,9% и 28,3% больных соответственно. В 5,9 % стадия была неизвестна. По данным исследования на базе данных SEER-Medicare [80], локализованные стадии выявлялись у 36-42%, регионарные метастазы у 34-41% и отдалённые метастазы у 17-25% больных в зависимости от пола и расы. Можно предположить, что меньшая

доля опухолей III стадии в нашей когорте обусловлена недостаточной диагностикой степени регионарной распространённости РОК в России.

Учитывая отсутствие положительных сдвигов в степени запущенности (4 стадия) и незначительную ($R^2=0,32$) положительную тенденцию ранней диагностике (доля 1 стадии) РОК в АО за анализируемый период, можно констатировать, что выделение существенных средств в рамках целевых программ, запущенных в медицину России и АО в начале этого века, существенного эффекта пока не даёт, по крайней мере, у больных РОК. Хотя все-таки можно предположить, что наблюдаемая стабильная доля больных РОК 4 стадии может быть связана с улучшением диагностики. В частности, с появлением спиральных компьютерных томографов, стало возможно выявлять небольшие, в несколько мм метастазы, что раньше было невозможно.

Рациональным путём улучшения ранней диагностики и повышения эффективности лечение было бы внедрение скрининга. Вступил в силу Приказ Минздрава России от 03.12.2012 г № 1006н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения", где прописано обязательное проведение анализа кала на скрытую кровь лицам 45 лет и старше 1 раз в 3 года. Но, как показывает опыт других стран [98, 99, 147, 202], эта процедура в целом неэффективна, т.е., не приводит к снижению смертности от колоректального рака. Значительно более эффективен популяционный скрининг с использованием эндоскопических процедур – колоно- и сигмоидоскопии [98, 198, 254]. Кроме того, сравнительно невысокий уровень заболеваемости в возрастном диапазоне 40-49 лет как у мужчин (5,5 на 100 000 населения), так и женщин (8,1 на 100 000 населения), ставит под вопрос экономическую целесообразность этой процедуры для данной возрастной категории.

В АО в 2000-2010 годах приблизительно 62% всех случаев злокачественных новообразований ободочной кишки были диагностированы у женщин и 38% у мужчин. Однако при анализе заболеваемости на 100 000

человеко-лет по возрастным группам выявлена более высокая заболеваемость у мужчин пожилого возраста, чем у женщин. Это объясняется значительно более низкой долей мужчин в популяции АО: по данным Архангельскстата [3], соотношение мужчины: женщины в 2010 году составляло 0,27 и 0,17 для возрастных групп 70-74 и 85 лет и старше соответственно.

Это в целом согласуется с опубликованными эпидемиологическими данными SEER-Medicare. По данным этого исследования, среди пожилых пациентов с диагнозом РОК с 1992 по 2000 гг. с годами увеличивается доля женщин [172]. Однако, в Великобритании заболеваемость РОК в возрасте 45 лет и старше значительно выше у мужчин, чем у женщин, и эта разница является наибольшей в возрасте от 65 до 74, когда соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет примерно 17:10. В возрасте 85 + соотношение уровней заболеваемости мужчины: женщины уменьшается примерно до 15:10 [98, 99, 147, 202, 226]. В 2010 году было 40695 новых случаев рака кишечника в Великобритании: 22 834 (56%) у мужчин и 17 861 (44%) у женщин, что даёт соотношение мужчин и женщин 13:10 [156, 242, 243]. В 2004-2009 гг. в Дании в 51,5% случаев РОК был выявлен у женщин, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составлял 74 года [201]. Таким образом, в дальнейшем, с уменьшением риска смерти от других причин у мужской популяции АО, стоит ожидать повышения их уровня заболеваемости РОК.

Эпидемиологическая характеристика РОК в Архангельской области по данным регионального канцер-регистра в период с 2000 по 2010 год является показанием к разработке оптимальной программы ранней диагностики и лечения данной категории больных и может быть основанием для перераспределения ресурсов здравоохранения, выделяемых на борьбу с этой патологией.

Грубый показатель заболеваемости РОК (оба пола) на 100 000 населения в Архангельской области за анализируемый период времени вырос

с 17,8 до 25,7 на 44,3%. Рост отмечался и у женского, и у мужского населения: с 21,3 до 28,8 (+35,2%) и с 13,9 до 22,2 (+59,7%) на 100 000 населения соответственно. Это несколько выше российских уровней заболеваемости за тот же период и по динамике (в РФ - +29,6%), и по уровню в 2010 г. Уровень стандартизованного показателя заболеваемости РОК для обоих полов в АО был существенно выше, чем в среднем в РФ. Это можно объяснить значительно меньшей долей пожилого населения в экологически неблагоприятных условиях Крайнего Севера.

Важность стандартизации подчеркивается данными нашего исследования при сравнении уровней заболеваемости РОК у мужчин и женщин. Если грубые показатели заболеваемости РОК были выше у женского населения, то стандартизованные - у мужского. Это объясняется меньшей долей мужского населения в популяции АО в старших возрастных группах (в возрасте старше 70 лет соотношение мужчины-женщины 1:8), где и наблюдается наиболее высокая заболеваемость. Выявленное нами соотношение стандартизованных показателей заболеваемости РОК мужчин и женщин вполне согласуется и с данными других популяционных исследований. Так, в 2008 году стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости в США составляли 34,1 на 100000 у мужчин и 25,0 на 100000 у женщин [95]. В Западной Европе заболеваемость РОК мужчин также превышает таковую у женщин, стандартизированный по возрасту показатель колеблется от 27,6 на 100000 в Финляндии до 60,7 на 100000 мужчин в Чехии [127].

Поскольку оценка смертности в первые годы рассматриваемого периода занижена за счет эффекта когорты, наиболее рациональным является сравнение грубых и стандартизованных показателей в последние годы анализируемого периода. В АО в 2010 г. для обоих полов они составили 18,8 и 12,5, в РФ – 15,2 и 8,4 случая на 100 000 населения. При этом как в России, так и в АО показатели смертности в 2000-2010 гг. существенно росли.

Модели уровня и динамики эпидемиологических показателей при РОК в АО и РФ аналогичны, они существенно отличаются от таковой в экономически развитых странах. Так, в США заболеваемость РОК (грубый показатель) в 2003-2007 годы была у мужчин 57,2, у женщин – 42,5 на 100 000 населения, смертность – 21,2 и 14,9 соответственно [114], что характеризует значительно более высокий уровень заболеваемости, отсутствие динамики возрастания ее показателей за последние десятилетия и существенный, в 3-3,5 раза разрыв между показателями заболеваемости и смертности. Последняя в развитых странах снижается [114].

В нашем исследовании выявлено, что возраст является существенным фактором риска РОК. Это соответствует опубликованным данным других регистровых исследований. Так, заболеваемость РОК в США в группе старше 50 лет в 15 раз выше, чем в группе 20-49 лет [114].

В настоящем популяционном анализе установлено, что риск заболеть РОК был ниже у жителей сельских местностей. Наши данные согласуются с данными регистровых исследований из Индии и Аргентины [122, 159]. Но, в то же время, в условиях высокой доступности медицинской помощи, заболеваемость РОК в США выше в сельской местности по сравнению с городским [170]. По другим данным, чернокожие мужчины, проживающие в городах, имеют более высокий риск развития колоректального рака, чем таковые из сельской местности [116]. Кроме того, в США в сельской местности РОК чаще выявляется на более поздней стадии [226].

Учитывая наличие большого количества целлюлозно-бумажных комбинатов в АО, была более детально изучена заболеваемость РОК в приближенных к целлюлозно-бумажным комбинатам местностях. Связь целлюлозно-бумажного производства и риска заболеть РОК не подтвердилась, различия в заболеваемости РОК (грубые и стандартизованные показатели) в городах с целлюлозно-бумажными комбинатами и без наличия их были несущественны.

Анализ *выживаемости* больных РОК, основанный на индивидуальных данных больных из ракового регистра - по нашим данным, первый в России популяционный анализ. В целом, оценка показывает неудовлетворительно низкий уровень выживаемости: показатель опухолеспецифической 5-летней выживаемости составляет 32%, что существенно ниже, чем в ряде лидирующих по этому показателю стран, где более пяти лет живут более 60% больных [78, 103, 122, 201]. В единственном российском популяционном исследовании из г. С.-Петербурга 5-летняя кумулятивная относительная выживаемость составляла в 1994-1997 годах у мужчин и женщин по 42%, соответственно [41].

Важно, тем не менее, то, что при этом в нашем исследовании отмечено небольшое, но статистически значимое возрастание ОСВ при сравнении временных периодов с 2000 по 2006 и с 2007 по 2013 гг. Задачей данного исследования было изучить возможные причины этого улучшения.

Национальный проект "Здоровье" - программа по повышению качества медицинской помощи, объявленная президентом РФ В. Путиным в 2005 году в рамках реализации четырех национальных проектов. Целями и задачами проекта были обозначены укрепление здоровья населения России, снижение уровня заболеваемости, инвалидности и смертности, повышение доступности и качества медицинской помощи, укрепление первичного звена здравоохранения и создание условий для оказания эффективной медицинской помощи на догоспитальном этапе, развитие профилактической направленности здравоохранения и удовлетворение потребности населения в высокотехнологичной медицинской помощи [55]. Таким образом, предполагалось, что при насыщении первичного звена кадрами, диагностической аппаратурой можно было ожидать, что онкологические заболевания будут выявляться на более ранних стадиях. На самом деле, ранее, при анализе заболеваемости, нами была отмечена тенденция к росту доли больных РОК I стадии и стабильная доля IV стадии за период 2000-2010 гг. в АО.

Однако в нашем исследовании коррекция на стадию, независимый значимый фактор прогноза, в регрессионной модели привела даже к снижению регрессионного коэффициента, что говорит о даже большей доле распространенных опухолей в более поздний период наблюдения. Таким образом, причиной увеличения показателя выживаемости в более поздний временной период было не улучшение ранней диагностики, ожидавшейся от Национального проекта. Возможно, элементы скрининга (исследование кала на скрытую кровь для граждан в возрасте 45 лет и старше) в программе диспансеризации по приказу МЗ РФ от 3 декабря 2012 г. N 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения», приведут к увеличению выживаемости при РОК за счет выявления большей доли ранних стадий. Это будет предметом будущего анализа.

Регрессионный коэффициент существенно изменился, сделав незначимыми различия в выживаемости между временными периодами, только после введения в множественную модель Кокса переменной «тип лечения». При этом в той же модели риск смерти был значимо выше у больных, получивших паллиативное лечение и при отсутствии данных о лечении в сравнении с получившими хирургическое и комбинированное лечение. Доля последних (т.е., получавших радикальное лечение) в более поздний период возросла на 6,2%. Это можно объяснить, во-первых, насыщением специализированного звена оказания онкологической помощи диагностической аппаратурой, что позволило более точно стадировать РОК, и во-вторых, расширением показаний к хирургическому лечению, в частности, при 4 стадии. Исходя из результатов анализа, именно этот фактор стал решающим в улучшении выживаемости больных РОК.

Преимуществом популяционного анализа выживаемости, осуществлённого в нашем исследовании, является широкий охват всей популяции больных РОК на территории, обслуживаемой раковым регистром. Это, с одной стороны, дает возможность оценить выживаемость всех (а не

специально отобранных, как в госпитальных исследованиях) больных РОК, с другой - увидеть статистически значимые тенденции даже при небольшой разнице показателей (выживаемости) в разные временные периоды. Это исследование, по нашему мнению, имеет также и социальную значимость, так как оно позволяет оценить отклик практической медицины на внедрение государственных и региональных проектов и выработать рекомендации по рациональному распределению средств, выделяемых на диагностику, в том числе более раннюю, и лечение больных РОК.

Потенциальным недостатком нашего исследования являются различия в стадировании РОК в разные временные периоды в связи с изменением классификации TNM с 6 на 7 версию, а также появлением новой диагностической аппаратуры. Кроме того, мы предполагаем, что могут существовать факторы, не учтённые в базе данных канцер-регистра, такие как общее состояние больных, конкретные хирургические техники (лапароскопия, объём удаления лимфатических узлов), виды и эффективность схем химиотерапии. Эти факторы, обладающие высокой прогностической значимостью, в рамках популяционного анализа мы изучить не могли. Но частично эти недостатки нивелированы применением современных средств статистического анализа.

В дальнейшем мы планируем продолжать работу в направлении анализа однолетней выживаемости при РОК после начала внедрения с 01.06.2013 г. программы диспансеризации согласно приказу МЗ РФ от 3 декабря 2012 г. N 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения». Для более точного анализа выживаемости в зависимости от конкретной хирургической техники (лапароскопия, объём удаления лимфатических узлов), вида и эффективности схем химиотерапии необходимо объединение баз данных регистра и госпитальной.

Расчёт нагрузки на подразделения ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», исходя из среднесрочного

прогноза заболеваемости при раке ободочной кишки до 2018 г. по данным популяционного регистра сделан, исходя из среднего за анализируемый период времени с 2000 по 2013 гг. числа пациентов, получавших специальное лечение – 57%. Эта доля, исходя из опыта развитых стран, не оптимальна. Так, по данным из американских источников из базы данных SEER [119], пропорция больных РОК, не получающих лечение, составляет 2% при 1-2 стадии, 1% при 3 стадии и 17% при 4 стадии, что в расчете на всех выявленных пациентов составляет 7%. Соответственно, получают специальное лечение в США 93% больных РОК. Если ориентироваться на подобный, близкий к идеальному, расклад, нагрузка на подразделения АКОД могла бы вырасти еще более чем на треть. Расчет дополнительного количества больных РОК, требующих хирургического и лекарственного лечения, исходя из целевого показателя 90%, представлен ниже (табл. 5.3 и 5.4.)

Таблица 5.3.

Расчетное количество больных локализованным РОК для получения хирургического лечения, исходя из целевого показателя охвата 90%

Стадия	Тип лечения				Всего	Целевое количество больных на хирургическое лечение (90%)	Число больных РОК, для выполнения целевого показателя: (6)-((1)+(2))	Доля больных РОК выполнения целевого показателя: (6)/((1)+(2))
	X	K	П	НС				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
1	258	14	2	98	372	335	63	0,23
2	826	161	270	705	1962	1766	779	0,79
3	235	96	66	126	523	471	140	0,42
Всего	1319	271	338	929	2857	2571	981	0,62

Примечания: Выделены значения, отражающие реальное число больных, получавших хирургическое лечение. X=хирургическое лечение, K=комбинированное лечение, П=паллиативное специальное лечение, НС=нет сведений

Таблица 5.4.

Расчетное количество больных локализованным РОК для получения химиотерапии,
исходя из целевого показателя охвата 90%

Стадия	Тип лечения				Всего	Целевое количество больных на ХТ	Число больных РОК, для выполнения целевого показателя: (6)-((2)+(3))	Доля больных РОК выполнения целевого показателя: (6)/((2)+(3))
	Х	К	П	НС				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
2*	826	161	270	705	1962	865	434	1,01
3	235	96	66	126	523	471	140	0,42
4	114	75	350	577	1116	1004	579	1,36
Всего	1061	257	336	831	2485	1336	574	0,75

Примечания. *необходимое число больных для получения химиотерапии при 2 стадии рассчитано, исходя из доли пациентов с Т4 (50%). Выделены значения, отражающие реальное число больных, получавших химиотерапию. ХТ=химиотерапия, Х=хирургическое лечение, К=комбинированное лечение, П=паллиативное специальное лечение, НС=нет сведений.

Расчитанные нами прогнозы количества больных РОК к 2018 г. скорее консервативны. Необходимо общее увеличение числа хирургических операций на 62%, и числа больных РОК на получение ХТ на 75% для соответствия предложенным целевым показателям. Не учтены в нашем расчете также и не впервые выявленные пациенты, а у которых выявлено прогрессирование заболевания и которым проводятся курсы химиотерапии. С учетом роста заболеваемости, выживаемости, вследствие усовершенствования лечения, появления новых химиотерапевтических препаратов эта группа пациентов также будет увеличиваться из года в год.

Заболеваемость РОК в Архангельской области на фоне депопуляции и старения населения значительно увеличилась в период 2000-2013 гг. на 73,1%. Через 5 лет количество больных, нуждающихся в специальном лечении, возрастет на 18%. Количество пациентов, дополнительно нуждающихся в амбулаторной и стационарной помощи может возрасти на 1/3 за счет

оптимизации доли получающих специальное лечение среди вновь выявленных больных РОК. Все это потребует увеличения финансовых и кадровых ресурсов, направленных на диагностику и лечение данной категории больных.

Таким образом, в настоящем исследовании дана популяционная оценка эпидемиологии и выживаемости при раке ободочной кишки в Архангельской области по данным Архангельского регионального канцер-регистра в сравнении с российскими и мировыми показателями. Основные его итоги могут быть представлены в форме выводов и практических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. По данным популяционного анализа, РОК является заболеванием, преимущественно поражающим лиц пожилого возраста (средний возраст 68,5 лет), женского пола (более 60% пациентов), чаще локализованным в левых отделах (40% - рак сигмовидной кишки), жителей города, с гистологическим подтверждением у 74,7% больных. Доля больных РОК 3 стадии в АО существенно ниже, чем по данным популяционных регистров развитых стран (17% против 34-41%).
2. В период с 2000 по 2010 гг. в Архангельской области отмечался существенный рост грубых (на 44%, с 18 до 26 случаев на 100 000 населения) и стандартизованных (на 26%, с 14 до 18 на 100 000 населения) по возрасту показателей заболеваемости РОК. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности при РОК в АО аналогичны таковым в РФ и характеризуются неуклонным ростом, высоким уровнем и низким значением их соотношения.
3. За анализируемый период доля 1 стадии среди вновь зарегистрированных больных РОК возрастала, R^2 для тренда 0,32 (при стабильной пропорции 4 стадии), что может косвенно отражать положительное влияние введения Национального проекта «Здоровье».
4. Рост медианной опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО составил 17 мес. до и 22 мес. после введения Национального проекта «Здоровье» ($p=0,005$), но он обусловлен не изменением стадийного распределения, а более частым применением хирургического и комбинированного лечения.

5. Независимыми значимыми эпидемиологическими предикторами неблагоприятного прогноза выживаемости при РОК на популяционном уровне являются возраст старше 60 (ОР 1,40) и 80 лет (ОР 1,86) сравнительно с возрастом до 40 лет, проживание в сельской местности (ОР 1,20), стадия (ОР 2,52, 2,73, 6,88 для 2-4 стадии, соответственно), а также паллиативное (ОР 2,32) и неизвестное (ОР 2,13) лечение сравнительно с хирургическим.
6. К 2018 г. возрастет на 18% количество больных РОК, что, при целевом показателе охвата специальным лечением 90% (в настоящее время – 57%), потребует увеличения финансовых и кадровых ресурсов, направленных на диагностику и лечение данной категории пациентов более, чем вдвое.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доля опухолей проксимального отдела ободочной кишки за анализируемый период была меньше, чем в опубликованных популяционных исследованиях, что, учитывая их скрытое течение, может свидетельствовать об их недостаточной диагностике. Внедрение колоноскопического скрининга может облегчить своевременное выявление опухолей правого отдела толстого кишечника.
2. Грубые показатели заболеваемости РОК в АО были выше у женского населения, а стандартизованные - у мужского. Данный факт связан с меньшей долей мужского населения в популяции АО в старших возрастных группах и подтверждает важность стандартизации. Несмотря на существенно большую долю больных РОК женского пола, риск смерти от РОК, скорректированный на возраст, выше у мужчин. При увеличении ожидаемой продолжительности жизни населения мужского пола можно ожидать увеличения количества случаев РОК у мужчин.
3. Показатели заболеваемости и выживаемости при РОК были достоверно ниже у жителей сельской местности. Необходимы меры по улучшению доступа к квалифицированной медицинской помощи для жителей села, больных РОК.
4. Регрессионные коэффициенты, описывающие риск смерти больных РОК при неизвестной стадии и неизвестном типе лечения были выше таковых при 4 стадии и специальном паллиативном лечении, что может свидетельствовать о значительной доле радикально пролеченных больных РОК среди неучтенных. Это мотивирует необходимость создания единой для всех ведомств системы учета больных раком.

5. В нашем исследовании доля слизеобразующих опухолей составила 2,4%, что значительно ниже, по сравнению с опубликованными популяционными данными. Это обуславливает необходимость пересмотра стандартов гистологического исследования опухолей.
6. Для улучшения показателей опухолеспецифической выживаемости при РОК в АО, которые в анализируемый период были значительно ниже таковых в большинстве развитых стран, необходимо внедрение популяционного скрининга для увеличения доли излечимых ранних стадий и увеличение охвата населения специализированной лечебной помощью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акуленко Л.В., Вельшер Л.З., Лозовецкая М.В. Наследственный рак толстой кишки. // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 47–51.
2. Алиев С.А., Алиев Э.С. Колоректальный рак: заболеваемость, инвалидность, некоторые факторы риска. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т.166. – №4. – С.118–122.
3. Архангельскстат [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://arhangelskstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/arhangelskstat/ru/statistics/ (дата обращения 29.04.2015).
4. Атрощенко А.О., Поздняков С.В. История развития роботизированной хирургии и ее место в современной колопроктологии: обзор литературы. // Злокачественные опухоли. – 2014. – №1(8). – С. 3–13.
5. Беляева А.В., Моисеенко А.Б., Гуляев А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т.57. – №3. – С.279–285.
6. Берштейн Л.М., Мерабишвили В.М., Семенова Н.В. и др. Популяционный анализ сочетания рака и сахарного диабета: частота и особенности. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53. – №3. – С.285–290.
7. Берштейн Л.М., Моисеенко А.Б., Напольская Е.В. и др. Диабет и предиабет как маркерные компоненты скрининга колоректального рака. // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – Т.1. – №1. – С.22–23.
8. Борота А.В., Совпель О.В., Мирошниченко Е.Ю. Начальный опыт лапароскопических вмешательств при раке толстой кишки: уроки, извлеченные в период освоения. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т.15. – №2. – С.180–184.

9. Брехов Е.И., Калинин В.В., Коробов М.В. Осложненный рак ободочной кишки: место компьютерной томографии при диагностике заболевания. // Хирургическая практика. – 2013. – №4. – С.32–34.
10. Бубликов И.Д., Куликов Е.П., Загадаев А.П. Выживаемость больных раком толстой кишки 4 стадии после эксплоративных и симптоматических вмешательств. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – №1. – С.10–13.
11. Важенин А.В., Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш. и др. Анализ показателей смертности, заболеваемости и выживаемости при раке ободочной кишки. // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2005. – №1. – С.21–22.
12. Гордеев С.С., Расулов А.О., Мамедли З.З. и др. Неоадьювантная химиотерапия колоректального рака - время изучать новую стратегию лечения? // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60. – №1. – С.18–24.
13. Гуменюк С.Е., Потемин С.Н. Заболеваемость взрослого населения Краснодарского края колоректальным раком и его распределение по отделам толстой кишки. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С.88–91.
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18. – №S2. – С.52–89.
15. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18. – №S2. – С.90–120.
16. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. – М.: ГЭОТАР–Медиа. – 2013. – 920с.
17. Долгова С.В., Денисенко А.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Нижегородской области. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения. // Медицинский альманах. – 2010. – №3. – С.42–45.

- 18.Жарникова Т.Н., Иванов П.М., Игнатъев В.Г. и др. Динамика и прогноз заболеваемости населения Якутии колоректальным раком. // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С.19–22.
- 19.Жученко, А.П., Филон А.Ф., Калганов И.Д. Внутрибрюшная химиотерапия при распространённых формах рака ободочной кишки // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 3 – С.51–56.
- 20.Залит Н.Ю., Пророков В.В., Ананьев В.С. и др. Заболеваемость и первичная множественность рака ободочной кишки // Клиническая медицина. – 2006. – Т.84. – №2. – С.15–19.
- 21.Зароднюк И.В., Тихонов А.А., Орлова Л.П. и др. Возможности МСКТ в оценке местного распространения рака ободочной кишки (предварительное сообщение). // Медицинская визуализация. – 2010. – №6. – С.32–40.
- 22.Земляной В.П., Черниковский И.Л., Иванов А.С. и др. Внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака. // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №4. – С.16–21.
- 23.Зорина Е.Ю., Орлова Р.В. Прогностические факторы опухолевого процесса у больных диссеминированным колоректальным раком. // Онкологическая колопроктология. – 2014. – №2. – С.33-40.
- 24.Иванилов А.К. Структура онкологической заболеваемости в мире, РФ и отдельных её регионах (обзор литературы). // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №1–2. – С.181–184.
- 25.Иванова Ф.Г., Николаева Т.И., Макарова Н.Н. и др.
Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Якутии. // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.5–8.
- 26.Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – 250с.

27. Карачун А.М., Петров А.С., Самсонов Д.В. и др. Место лапароскопических операций при раке ободочной и прямой кишок. // Практическая онкология. – 2012. – Т.13. – №4(52). – С.261–268.
28. Карипиди Р.К., Мурашко Р.А. Основные закономерности заболеваемости раком ободочной кишки в Краснодарском крае. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №3–4. – С.76–81.
29. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Добренъков К.В. Методология работы детского популяционного канцер-регистра. // Онкогематология. – 2009. – №4. – С.51–60.
30. Кащенко В., Рыков И., Васюкова Е. и др. Диагностика и скрининг рака ободочной кишки. // Медицинская газета. – 2014. – №1. – С8–9.
31. Кащенко В.А., Орлова Р.В., Васюкова Е.Л. Современные аспекты стандартизации лечения рака ободочной кишки. // Клиническая больница. – 2012. – №2–3(2). – С.25–29.
32. Кобрисева Ю.А. Алгоритм лучевого обследования пациентов с подозрением на новообразование толстой кишки на амбулаторном этапе. // Радиология – практика. – 2010. – №3. – С.29–34.
33. Когония Л.М. Анализ смертности от злокачественных новообразований в САО и СЗАО г. Москвы за 2004–2010 гг. // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т.26. – №4. – С.5.
34. Копп М.В., Королева И.А. Роль и место цетуксимаба в 1-й линии терапии метастатического колоректального рак. // Современная онкология. – 2009. – №1. – С.37–45.
35. Котляров П.М., Примак Н.В., Флеров К.Е. и др. МСКТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при раке толстой кишки. // Медицинская визуализация. – 2013. – №5. – С.93–101.
36. Кохнюк В.Т. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость у больных колоректальным раком 3 стадии. // Онкологическая колопроктология. – 2013. – №4. – С.5–9.

37. Кутлумуратов А.Б., Поляков К.И., Вайсбейн И.З. и др. О новых тенденциях трехлетней выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в Калининградской области. // Российский онкологический журнал. – 2013. – №5. – С.42–47.
38. Майстренко Н.А., Манихас Г.М., Хрыков Г.Н. и др. Рак ободочной кишки с нерезектабельными метастазами. Нужна ли операция? Взгляд онколога. // Колопроктология. – 2015. – №S1. – С.78–78а.
39. Мартынюк В.В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг). // Практическая онкология. – 2000. – Т.1. – №1(01). – С.3–9.
40. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), 2007 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://medi.ru/icd10/2c15c26.htm> (дата обращения 06.04.2015).
41. Мельников П.В., Савенков С.В. Выбор хирургической тактики и роль лимфодиссекции при колоректальном раке. // Онкологическая колопроктология. – 2015. – Т.5. – №2. – С.7–13.
42. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных // СПб.: «Фирма КОСТА». – 2006. – 440с.
43. Мерабишвили В.М. Методологические подходы к оценке риска возникновения опухолей и анализа онкологической ситуации на популяционном уровне. // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т.7. – №3. – С.18–43.
44. Мерабишвили В.М. Сравнительные данные пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, леченных в специализированных онкологических учреждениях и хирургических стационарах общей лечебной сети. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53. – №3. – С.269–273.
45. Мерабишвили В.М. Статистическая оценка возникновения риска злокачественных новообразований и анализ онкологической ситуации

- на популяционном уровне. // Вопросы онкологии. – 2008. – Т.54. – №2. – С.148–156.
- 46.Мерабишвили В.М. Онкологическая помощь больным раком ободочной кишки (популяционное исследование). // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.55. – №5. – С.546–554.
- 47.Мерабишвили В.М. Уровни стандартизованных показателей онкологической заболеваемости по данным популяционных раковых регистров мира (назначение, причинно-следственные связи). // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.55. – №5. – С.534–545.
- 48.Мерабишвили В.М. Закономерности риска возникновения злокачественных опухолей и анализ эффективности противораковой борьбы на современном этапе. // Биосфера. – 2013. – Т.5. – №1. – С.124–138.
- 49.Мерабишвили, В.М., Дяченко А.А., Вальков М.Ю. Анализ выживаемости больных злокачественными новообразованиями головного мозга в Санкт-Петербурге и Архангельской области. // Вопросы онкологии. – 2014. – №2. – С.34–42.
- 50.Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Калинина Е.Ю. Пяти- и десятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком ободочной кишки (с18): по материалам базы данных популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. // Вопросы онкологии. – 2010. – Т.56. – №1. – С.14–19.
- 51.Министерство здравоохранения Архангельской области [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.minzdrav29.ru> (дата обращения 25.09.2015).
- 52.Мурашко Р.А., Карипиди Р.К., Губарев С.В. Медико-социальные аспекты злокачественных новообразований ободочной кишки в Краснодарском крае. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №9. – С.122–126.

- 53.Новичкова Н.И., Александрова Г.А., Доброва О.В. и др. Территориальный раковый регистр – основа изучения факторов риска развития злокачественных новообразований. // *Здравоохранение Российской Федерации.* – 2011. – №1. – С.16–18.
- 54.Поддубная И.В., Стефанов Д.Н. Раковые регистры: вчера, сегодня, завтра. // *Современная онкология.* – 2012. – Т.14. – №1. – С.7–9.
- 55.54 [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.minzdrav29.ru/> (дата обращения 13.01.2015).
- 56.Пророков В.В., Власов О.А., Тупицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака. // *Вопросы онкологии.* – 2014. – Т.60. – №2(114). – С.28-33.
- 57.Пророков В.В., Николаев А.В., Власов О.А. Хирургическое лечение рака ободочной кишки: анализ отдаленных результатов. // *Онкологическая колопроктология.* – 2012. – №1. – С.24–27.
- 58.Раскин Г.А., Пожарисский К.М., Орлова Р.В. Морфологическая оценка предсказательных факторов при аденокарциноме толстой кишки. // *Вопросы онкологии.* – 2014. – Т.60. – №5. – С.619-624.
- 59.Семиглазов В.Ф., Берштейн Л.М., Семенова Н.В. Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом. // *Медицинский академический журнал.* – 2008. – Т.8. – №1. – С.139–144.
- 60.Семкина Е.Н., Соловьев В.И., Новиков Г.А. Анализ причин поздней диагностики злокачественных новообразований органов пищеварения в оптимизации программ по ранней диагностике рака. // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2004. – №4. – С.16–18.
- 61.Соколов А.А., Ахметшина В.М., Бутенко А.В. и др. Факторы риска развития рецидивов у больных раком ободочной кишки. // *Онкохирургия.* – 2013. – Т.5. – №1. – С.8–13.
- 62.Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В. и др. Оценка качества онкологической службы в территориях с использованием

- возможностей раковых регистров. // Практическая медицина. – 2007. – №2(21). – С.3–4.
63. Старостина М. А., Афанасьева З.А. Эпидемиология колоректального рака в республике Татарстан. // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т.90. – №6. – С.901–904.
64. Татьяна Голикова: Здоровье должно стать приоритетом в системе национальных ценностей [Электронный ресурс] // Режим доступа: http://www.medvestnik.ru/archive/tatyana_golikova_zdorove_dolzhno_stat_prioritetom_v_sisteme_socialnyh_cennostey.html (дата обращения 28.11.2015).
65. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. // Фарматека. – 2011. – №7. – С.21–26.
66. Фирстов С.А., Кудрявцев П.В., Плотникова Н.А. и др. Структура заболеваемости раком ободочной кишки в республике Мордовия за период 2006–2009 годы. // Здоровье и образование в 21 веке. – 2012. – Т.14, №3. – С.203.
67. Флек В.О., Зинланд Д.А. Модернизация российского здравоохранения – основа обеспечения доступности и качества медицинской помощи населению. – Санкт-Петербург: Изд-во Политехнического университета. - 2011. – 440с.
68. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О. Лапароскопические операции при генерализованном раке ободочной кишки. // Хирург. – 2014. – №4. – С.38–46.
69. Хитарьян А.Г., Праздников Э.Н., Глумов Е.Э. и др. Первый опыт лапароскопических комбинированных операций при местнораспространенном раке ободочной кишки. // Колопроктология. – 2015. – №S1. – С.89–89а.
70. Чернышов С.В. Скрининг колоректального рака. Обзор литературы. // Колопроктология. – 2009. – №2. – С.55–59.

- 71.Шелыгин Ю.А., Зароднюк И.В., Тихонов А.А. и др. Виртуальная колоноскопия при колоректальном раке и аденоматозе толстой кишки. // Медицинская визуализация. – 2011. – №5. – С.41–47.
- 72.Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Ачкасов С.И. и др. Лапароскопические ассистированные операции при раке ободочной кишки. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №8. – С.34–38.
- 73.Яновой В.В., Мартынов А.С., Доровских Ю.В. и др. Сравнительный анализ заболеваемости колоректальным раком населения Амурской области за 1988-2000 гг. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2003. – №1. – С.51–55.
- 74.Яновой В.В., Мартынов А.С., Орлов С.В. и др. Сравнительный анализ распространенности болезней прямой и ободочной кишки в ряде регионов Дальневосточного федерального округа (2001–2003 гг.). // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – №4. – С.45–47.
- 75.Ahmad O.E., Boschi-Pinto C., A.D. Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new WHO standard (GPE discussion paper series: No. 31), Geneva: World Health Organization, 2000 [Internet] // Health. – 2011. – Vol.3. – №12. – URL:<http://www.ljemail.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=364192> (дата обращения 23.07.2015).
- 76.Algra A.M., Rothwell P.M. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised // Lancet Oncology. – 2012. – Vol.13. – №5. – P.518-527.
- 77.Aliyu O.A., Cullen M.R., Barnett M.J. et al. Evidence for excess colorectal cancer incidence among asbestos-exposed men in the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial // American Journal of Epidemiology. – 2005. – №162. – P.868–878.

78. Allemani C., Rachet B., Weir H.R. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study [Internet] // British Medical Journal. – 2013. – №3. – URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003055.full> (дата обращения 20.05.2015).
79. Allemani C., Weir H.K., Coleman M. et al. 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) [Internet] // Lancet. 2014. – Nov.26. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467588> (дата обращения 11.01.2015).
80. Altekruse S., Kosary C., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review 1975-2007, April 2010 [Internet] // URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ (дата обращения 30.02.2015).
81. American Cancer Society 2010, Atlanta, GA, American Cancer Society [Internet] // URL: http://www.ccalliance.org/colorectal_cancer/statistics.html (дата обращения 15.10.2014).
82. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // Journal of the American Medical Association. – 2004. – Vol.291. – №14. – P.1701-1712.
83. Aune D., Chan D.S., Lau R. et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [Internet] // British Medical Journal. – 2011. – NOV2010. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 10.09.2013).

84. Aune D., Lau R., Chan D.S. et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol.23. – №1. – P.37–45.
85. Baandrup L., Thomsen L.T., Olesen T.B. et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 50. – №8. – P.1446–1461.
86. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol.348. – №10. – P.891–899.
87. Berrington de Gonzalez A., Apostoaei I.A., Veiga L.H. et al. RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection // *Journal of Radiological Protection*. – 2012. – Vol. 32. – №3. – P.205–222.
88. Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P. et al. Survival of cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study. // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol.14. – №5. – P.1–15.
89. Berrino F., De Angelis R., Sant M. et al. Eurocare Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults 1995-99: results of the Eurocare-4 study // *Lancet Oncology*. – 2007. – Vol.8. – №9. – P.773–783.
90. Bonifazi M., Bravi F., Gasparini S. et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies // *Chest*. – 2015. – Vol.147. – №3. – P.778–791.
91. Bonovas S., Filioussi K., Flordellis C.S. et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol.25. – №23. – P.3462–3468.
92. Bosetti C., Brav F., Negri E. et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update*. – 2009. – Vol.15. – №5. – P.489–498.

93. Botteri E., Iodice S., Raimondi S. et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.134. – №2. – P.388–395.
94. Boudreau D.M., Yu O., Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. // *Expert Opinion on Drug Safety Journal's*. – 2010. – Vol.9. – №4. – P.603–621.
95. Boyle P., Langman J.S. ABC of colorectal cancer: epidemiology // *British Medical Journal*. – 2000. – Vol.321. – №7264. – P.805–808.
96. Bowel cancer Australia [Internet] URL:
<http://www.bowelcanceraustralia.org/> (дата обращения 05.12.2014)
97. Bowel cancer survival statistics [Internet] // URL:
<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bowel/survival/> (дата обращения 05.12.2014)
98. Bowel screening Wales [Internet] // URL:
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=747> (дата обращения 13.10.2014).
99. Brenner H., Hoffmeister M., Birkner B. et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: State-wide analysis from Bavaria, Germany // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – №17. – P.424.
100. Browning D.R., Martin R.M. Statins and risk of cancer: a systematic review and. // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol.120. – №4. – P.833–843.
101. Bu W.J., Song L., Zhao D.Y. et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2014. – Vol.78. – №2. – P.301–309.
102. Butterworth A.S., Higgins J.P., Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis // *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol.42. – №2. – P.216–227.

103. Cancer Registry of Norway [Internet] // URL: <http://www.kreftregisteret.no/en/The-Registries/Cancer-Statistics/> (дата обращения 15.10.2014).
104. Cardel M., Jensen S.M., Pottegård A. et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study // *Cancer Medicine*. – 2014. – Vol.3. – №5. – P.1458–1466.
105. Carroll C., Cooper K., Papaioannou D. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Therapeutics*. – 2010. – Vol.32. – №5. – P.789–803.
106. Castaño-Milla C., Chaparro M., Gisbert J.P. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol.39. – №7. – P.645–659.
107. Center M.M., Jemal A., Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2009. – Vol.18. – №6. – P.1688–1694.
108. Chan D.S., Lau R., Aune D. et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies [Internet] // *Public library of science*. – 2011. – Vol.6. – №6. – URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020456> (дата обращения 15.06.2015).
109. Chen Q., Wang J., Yang J. et al. Association between adult weight gain and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol.136. – №12. – P.2880–2889.
110. Chiong, C. Gallstones Are Associated with Colonic Adenoma: A Meta-analysis / C. Chiong, M.R. Cox, G.D. Eslick // *World Journal of Surgery*. - 2012. №36. - P.2202-2209.

111. Chlebowski, R.T., Wactawski-Wende J., Ritenbaugh C. et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol.350. – №10. – P.991–1004.
112. Cho E., Smith-Warner S.A., Spiegelman D. et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies // *Journal of the National Cancer Institute's*. – 2004. – Vol.96. – №13. – P.1015–1022.
113. Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). // *The Lancet oncology*. – 2008. – №9(8). – P.730–756.
114. Colorectal cancer facts & figures 2011-2013 [Internet] // URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028323.pdf> (дата обращения 04.02.2014).
115. Cooper K., Squires H., Carroll C. et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. – 2010. – Vol.14. – №32. – P.1–206.
116. Coughlin S.S., Richards T.B., Thompson T. et al. Rural/nonrural differences in colorectal cancer incidence in the United States, 1998–2001. // *Cancer*. – 2006. – Vol.107. – №5. – P.1181–1188.
117. Csizmadi I., Collet J.P., Benedetti A. et al. The effects of transdermal and oral estrogen replacement therapy on colorectal cancer risk in postmenopausal women // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol.90. – №1. – P. 76–81.
118. Curado M.P., Edwards B., Shin H. et al. Cancer incidence in Five Continents, volume IX IARC [Internet] // Science Publishers. – 2007. – №160. – URL: <http://apps.who.int/> (дата обращения 28.11.2013).
119. Damin D.C., Ziegelmann P.K., Damin A.P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Colorectal Disease*. – 2013. – Vol.15. – №8. – P.420–428.

120. Daniel C.R., Cross A.J., Graubard B.I. et al. Prospective investigation of poultry and fish intake in relation to cancer risk // *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. – 2011. – Vol.4. – №11. – P.1903–1911.
121. Dennert G., Zwahlen M., Brinkman M. et al. Selenium for preventing cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Vol. 5. – P. 1–102.
122. DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – №64. – P.252–271.
123. Díaz M.P., Osella A.R., Aballay L.R. et al. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2009. – Vol.8. – №4. – P.259–266.
124. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. // *Endocrine*. – 2013. – Vol.44. – №3. – P.634–647.
125. Eussen S.J., Vollset S.E., Hustad S. et al. Plasma vitamins B2, B6, and B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2010. – Vol. 9. – №10. – P.2549–2561.
126. Fedirko V., Tramacere I., Bagnardi V. et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – №9. – P.1958–1972.
127. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: International agency for research on cancer, 2004 [Internet]. // URL: <http://www-dep.iarc.fr/> (дата обращения 18.05.2013).
128. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. *GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10*. Lyon,

- France: International Agency for Research on Cancer, 2010 [Internet]. // URL: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year. (дата обращения 02.04.2013).
129. Fife J., Raniga S., Hider P.N. et al. Folic acid supplementation and colorectal cancer risk: a meta-analysis. // *Colorectal Disease*. – 2009. – Vol.13. – №2. – P.132–137.
130. Fleming, M. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects / M. Fleming, S. Ravula, S.f. Tatishchev et al. // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. - 2012. – Vol.3. – №3. – P.153–173.
131. Gala M., Chung D.C. Hereditary colon cancer syndromes. // *Seminars in Oncology*. – 2011. – Vol.38. – №4. – P.490–499.
132. Galiatsatos P., Foulkes W.D. Familial adenomatous polyposis. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol.101. – №2. – P.385–398.
133. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *International Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.128. – №6. – P.1414–1424.
134. Gandini S., Puntoni M., Heckman-Stoddard B.M. et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. // *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. – 2014. – Vol.7. – №9. – P.867–885.
135. Garcia-Closas R., Berenguer A., González C.A. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. // *Public Health Nutrition*. – 2006. – №9. – P.53–60.
136. García-Pérez J., López-Cima M.F., Pérez-Gómez B. et al. Mortality due to tumours of the digestive system in towns lying in the vicinity of metal production and processing installations. // *Science of the Total Environment*. – 2010. – №408. – P.3102–3112.

137. Gibson T.M., Weinstein S.J., Pfeiffer R.M. et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol.94. – №4. – P.1053–1062.
138. Geelen A., Schouten J.M., Kamphuis C. et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. // *American Journal of Epidemiology*. – 2007. – Vol.166. – №10. – P.111–125.
139. Giovannucci E., Wu K. *Cancer Epidemiology and Prevention*. // Oxford University Press, New York. – 2006. – P. 809–829.
140. Global cancer. Facts & figures-2008 [Internet]. // URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20038/pdf> (дата обращения 21.05.2015).
141. Globocan 2012 [Internet]. // URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (дата обращения 15.04.2015).
142. Gnagnarella P., Gandini S., La Vecchia C. et al. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol.87. – №6. – P.1793–1801.
143. Guelpen B., Hultdin J., Johansson I. et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. // *Gut*. – 2006. – Vol.55. – №10. – P.1461–1466.
144. Hagggar F.A., Boushey R.P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. // *Colon and Rectal Surgery*. – 2009. – Vol.22. – №4. – P.191–197.
145. Harriss D.J., Atkinson G., George K. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. // *Colorectal Disease*. – 2009. – Vol.11. – №6. – P.547–563.
146. Hassan C., Gimeno-García A., Kalager M. et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence of advanced neoplasia after polypectomy

- in patients with and without low-risk adenomas. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol.39. – №9. – P.905–912.
147. Helm J., Choi J., Sutphen R. et al. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. // *Cancer Control*. – 2003. – Vol.10. – №3. – P. – 193–204.
148. Hildebrand J.S., Jacobs E.J., Campbell P.T. et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2009. – Vol.18. – №11. – P.2835–2841.
149. Hoffmeister M., Raum E., Winter J. et al. Hormone replacement therapy, body mass, and the risk of colorectal cancer among postmenopausal women from Germany. // *British Journal of Cancer*. – 2007. – Vol.97. – №11. – P.1486–1492.
150. Huang W.Y., Lin C.C., Jen Y.M. et al. Association between colonic diverticular disease and colorectal cancer: A Nationwide Population-Based Study. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – №12. – P.1288–1294.
151. Hubner R.A., Houlston R.S. Folate and colorectal cancer prevention. // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol.100. – №2. – P. 233–239.
152. Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E. et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol.288. – №1. – P.58–66.
153. Huxley R.R., Ansary-Moghaddam A., Clifton P. et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. // *International Journal of Cancer*. – 2009. – Vol.125. – №1. – P.71–80.
154. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans [Internet]. //

- Vol.1–105. – URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (дата обращения 05.04.2014).
155. International classification of diseases of oncology-3, 2011 [Internet]. // URL:<http://codes.iarc.fr/> (дата обращения 07.04.2015).
156. ISD Scotland [Internet]. // URL: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/index.asp>. (дата обращения 14.10.2013).
157. Jacobs E.T., Jiang R., Alberts D.S. et al. Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2004. – Vol.96. – №22. – P.1669–1675.
158. Janout V., Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. // *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia Univerzita Palackého v Olomouci Lékařská fakulta. International Journal of Cancer*. – 2001. – Vol.145. – №1. – P.5–10.
159. Javid G., Zargar S.A., Rather S. et al. Incidence of colorectal cancer in Kashmir valley, India. // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol.30. – №1. – P.7–11.
160. Jégu J., Colonna M., Daubisse-Marliac L. et al. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France [Internet]. // *BioMed Central Cancer*. – 2014. – URL:<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/94> (дата обращения 08.05.2015).
161. Jemal A., Center M.M., DeSantis C. et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2010. – №19. – P.1893–1907.
162. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *Cancer Surveillance, Surveillance and Health Policy Research, American Cancer Society, Atlanta, Georgia 30303-1002, USA* [Internet]. // *CA A Cancer Journal for Clinicians*. – 2009. – Vol.59. – №4. – P.225–249. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 23.12.2014).

163. Jiang Y., Ben Q., Shen H. et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *European Journal of Epidemiology*. – 2011. – Vol.26. – №11. – P.863–876.
164. Jinjuvadia R., Lohia P., Jinjuvadia C. et al. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2013. – Vol.47. – №1. – P.33–44.
165. Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. // *American Journal of Gastroenterology's*. – 2001. – Vol.96. – №10. – P.2992–3003.
166. Kennedy D.A., Stern S.J., Moretti M. et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Cancer Epidemiology*. – 2011. – Vol.35. – №1. – P.2–10.
167. Key T.J., Allen N.E., Spencer E.A. et al. The effect of diet on risk of cancer. // *Lancet*. – 2002. – Vol.360. – №9336. – P.861–868.
168. Key T.J., Appleby P.N., Masset G. et al. Vitamins, minerals, essential fatty acids and colorectal cancer risk in the United Kingdom dietary cohort consortium. // *International Journal of Cancer*. – 2012. – №131. – P.320–325.
169. Kim J.Y., Kwon O. Garlic intake and cancer risk: an analysis using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for the scientific evaluation of health claims. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol.89. – №1. – P.257–264.
170. Kinney A.Y., Harrell J., Slattery M. et al. Rural-urban differences in colon cancer risk in blacks and whites: the North Carolina Colon Cancer Study. // *Journal Rural Health*. – 2006. – Vol.22. – №2. – P.124–130.
171. Kramer H.U., Schottker B., Raum E. et al. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: Meta-analysis on sex-specific differences. // *European Journal Cancer*. – 2012. – Vol.48. – №9. – P.1269–1282.

172. Lang K., Korn J.R., Lee D.W. et al. Factors associated with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population-based analysis. // *BioMed Central Cancer*. – 2009. – №9. – P.227.
173. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – Vol.97. – №22. – P.1679–1687.
174. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. // *Journal of the American Medical Association*. – 2010. – Vol.303. – №11. – P. – 1077–1083.
175. Larsson S.C., Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. // *International Journal of Cancer*. – 2006. – Vol.119. – №11. – P. – 2657–2664.
176. Larsson S.C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. – Vol.86. – №3. – P.556–565.
177. Lee J.E., Willett W.C., Fuchs C.S. et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol.93, №4. – P.817– 825.
178. Le Marchand L., Wang H., Selhub J. et al. Association of plasma vitamin B6 with risk of colorectal adenoma in a multiethnic case– control study. // *Cancer Causes Control*. – 2011. – Vol.22, №6. – P.929– 936.
179. Leopoldo S., Lorena B., Cinzia A. et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. // *Annals of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol.15. – №5. – P.1429– 1439.
180. Liang P.S., Chen T.Y., Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. // *International Journal of Cancer*. – 2009. – Vol.124. – №10. – P.2406– 2415.
181. Libby G., Brewster D., Fraser C. et al. The impact of population-based faecal occult blood screening on colorectal cancer mortality: A

- matched cohort study. // *British Journal of Cancer*. – 2012. – . №107. – P. 255–259.
182. Liu L., Zhuang W., Wang et R.Q. et al. Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta– analysis of 13 prospective cohort studies. // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2011. – Vol.50. – №3. – P.173–184.
183. Long M.D., Martin C.F., Galanko J.A. et al. Hormone replacement therapy, oral contraceptive use, and distal large bowel cancer: a population– based case– control study. // *American Journal of Gastroenterology's*. – 2010. – Vol.105. – №8. – P.1843–1850.
184. López– Abente G., Ardanaz E., Torrella– Ramos A. et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. // *Annals of Oncology*. – 2010. – №3. – P.76–82.
185. Luo W., Cao Y., Liao C. et al. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: A meta– analysis of twenty four cohort studies. // *Colorectal Diseases*. – 2011. – Vol.14. – №11. – P.1307–1312.
186. Lutgens M.W., van Oijen M.G., van der Heijden G.J. et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta– analysis of population– based cohort studies. // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – Vol.19. – №4. – P.789–799.
187. Ma Y., Zhang P., Wang F. et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol.29. – №28. – P.3775–3782.
188. Magalhaes B., Peleteiro B., Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta– analysis. // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2012. – Vol.21. – №1. – P.15–23.
189. Makarova M., Krettek A., Valkov M.Y. et al. Hepatitis B and C viruses and survival from hepatocellular carcinoma in the Arkhangelsk region: a Russian registry– based historical cohort study [Internet]. // *International Journal of Cirumpolar Health*. – 2013. –

[URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654160/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654160/)

(дата

обращения 24.07.2015)

190. Martínez M.E., Baron J.A., Lieberman D.A. et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol.136. – №3. – P.832–841.
191. McClements P.L., Madurasingeh V., Thomson C.S. et al. Impact of the UK colorectal screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. // *Cancer Epidemiology*. – 2012. – Vol.36. – №4. – P. 232–242.
192. Melissa M., Center M. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2009. – Vol.59. – №6. – P.366–378.
193. Midgley R., Kerr D. Colorectal cancer. // *Lancet*. – 1999. – №353. – P.391–399.
194. Moghaddam A.A., Woodward M., Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta– analysis of 31 studies with 70,000 events. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2007. – Vol.16. – №12. – P.2533–2547.
195. Mogoanta S.S., Vasile I., Totolici B. Colorectal cancer – clinical and morphological aspects [Internet]. // *Romanian journal of morphology and embryology*. – 2014. – Vol.55. – №1. – P.103–110. – URL: <http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd> (дата обращения 09.05.2015).
196. Mulholland H.G., Murray L.J., Cardwell C.R. et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta– analysis. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol.89. – №2. – P.568–576.
197. Ngo S.N., Williams D.B., Cobiac L. et al. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. // *Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol.137. – №10. – P.2264–2269.
198. NHS screening programme [Internet]. //

- URL:<http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/> (дата обращения 10.10.2013).
199. Ning Y. A., Wang L., Giovannucci E.L. Quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. // *Obesity reviews*. – 2010. – Vol.11. – №1. – P.19–30.
200. Norat T., Lukanova A., Ferrari P. et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose– response meta– analysis of epidemiological studies. // *International Journal of Cancer*. – 2002. – Vol.98. – №2. – P.241–256.
201. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries [Internet]. // URL: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/> (дата обращения 16.09.2014).
202. Northern Ireland bowel screening programme [Internet]. // URL:<http://www.cancerscreening.n-i.nhs.uk/bowel/toc.htm/> (дата обращения 15.11.2013).
203. Omata F., Deshpande G.A., Ohde S. et al. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta– analysis. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology's*. – 2013. – Vol.48. – №2. – P.136–146.
204. Pala V., Sieri S., Berrino F. et al. Yogurt consumption and risk of colorectal cancer in the Italian European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. // *International Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.129. – №11. – P.2712–2719.
205. Papaioannou D., Cooper K.L., Carroll C. et al. Antioxidants in the chemoprevention of colorectal cancer and colorectal adenomas in the general population: a systematic review and meta– analysis. // *Colorectal Disease*. – 2011. – Vol.13. – №10. – P.1085–1099.
206. Parkin D.M. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.24–26.

207. Parkin D.M. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.14–18.
208. Parkin D.M. Cancers attributable to inadequate physical exercise in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. № P. 38–41.
209. Parkin D.M. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.14–18.
210. Parkin D.M., Boyd L. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.27– 0.
211. Parkin D.M., Boyd L. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.34–37.
212. Parkin D.M., Darby S.C. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.105. – №2. – P.57–65.
213. Paul D., Gold M., Nouraddin N. Prolonged survival in metastatic colorectal cancer following chemotherapy [Internet]. // *Clinical Case Reports*. – 2014. – Vol.2. – №5. – P.219–223. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.109/full> (дата обращения 12.01.2015).
214. Phelan C.M., Iqbal J., Lynch H.T. et al. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow– up study. // *British Journal of Cancer*. – 2014. – Vol.110. – №2. – P.530–534.
215. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H. et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2006. – Vol.98. – №13. – P.920–931.
216. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body– mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta– analysis of prospective observational studies. // *Lancet*. – 2008. – Vol.371. – №9612. – P.569–578.

217. Reulen R.C., Frobisher C., Winter D.L. et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. // *Journal of the American Medical Association*. – 2011. – №305. – P.2311–2319.
218. Ricchi P., Zarrilli R., Di Palma A. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy. // *British Journal Cancer*. – 2003. – Vol.88. – №6. – P.803–807.
219. Rodriguez A.M., Kuo Y.F., Goodwin J.S. Risk of colorectal cancer among long-term cervical cancer survivors. // *Medical Oncology*. – 2014. – Vol.31. – №5. – P.943.
220. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et al. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. // *The European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2013. – Vol.25. – №11. – P.1286–1294.
221. Rothwell P. M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. // *Lancet*. – 2011. – Vol.377. – №9759. – P.31–41.
222. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. // *Lancet*. – 2010. – Vol.376. – №9754. – P.1741–1750.
223. Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol.348. – №10. – P.883–890.
224. Sandhu M. S., White I.R., McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2001. – Vol.10. – №5. – P.439–446.

225. Sanjoaquin M.A., Allen N., Couto E. et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. // *The International Journal of Cancer*. – 2005. – Vol.113. – №5. – P.825–828.
226. Sankaranarayanan J., Watanabe-Galloway S., Sun J. et al. Rurality and other determinants of early colorectal cancer diagnosis in Nebraska: a 6-year cancer registry study, 1998–2003. // *Journal Rural Health*. – 2009. – Vol.25. – №4. – P.358–365.
227. Scottish bowel screening programme [Internet]. // URL:<http://www.bowelscreening.scot.nhs.uk/about-the-screening-programme> (дата обращения 11.10.2013).
228. Secretan B., Straif K., Baan R. et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. // *Lancet Oncology*. – 2009. – Vol.10. – №11. – P.1033–1034.
229. Semmens E. O., Kopecky K.J., Grant E. et al. Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors. // *Cancer Causes Control*. – 2013. – Vol.24. – №1. – P.27–37.
230. Seung H.B. Robotic Assisted Colorectal Surgery [Internet]. // *Yonsei Medical Journal*. – 2008. – Vol.49. – №6. – P.891–896. – URL: <http://www.intechopen.com/> (дата обращения 25.12.2014).
231. Sharma P.V., Eglinton T., Hider P. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. // *The Annals of Surgery*. – 2014. – Vol.259. – №2. – P. 263–272.
232. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. // *Colorectal cancer statistics, 2014*. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol.64. – №2. – P.104–17.
233. Simon M.S., Rosenberg C.A., Rodabough R.J. et al. Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk. // *Annals of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 22. – №1. – P.17–27.

234. Singh S., Singh H., Singh P.P. et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – №108. – P.881–891.
235. Slattery M.L., Ballard-Barbash R., Edwards S. et al. Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States). // *Cancer Causes Control*. – 2003. – Vol.14. – №1. – P.75–84.
236. Soranna D., Scotti L., Zambon A. et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. // *Oncologist*. – 2012. – Vol.17. – №6. – P.813–822.
237. Spencer E.A., Key T.J., Appleby P.N. et al. Meat, poultry and fish and risk of colorectal cancer: pooled analysis of data from the UK dietary cohort consortium. // *Cancer Causes Control*. – 2010. – Vol.21. – №9. – P.1417–1425.
238. Standard Populations – SEER – National Cancer Institute [Internet]. // URL:seer.cancer.gov/stdpopulations/ (дата обращения 24.07.2015).
239. Sugawara Y., Kuriyama S., Kakizaki M. et al. Fish consumption and the risk of colorectal cancer: the Ohsaki Cohort Study. // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol.101. – №5. – P.849–854.
240. Takata Y., Kristal A.R., King I.B. et al. Serum selenium, genetic variation in selenoenzymes, and risk of colorectal cancer: primary analysis from the Women's Health Initiative Observational Study and meta-analysis. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2011. – Vol.20. – №9. – P.1822–1830.
241. Terry P., Giovannucci E., Bergkvist L. et al. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: relation varies by age and cancer site. // *British Journal of Cancer*. – 2001. – Vol.85. – №3. – P.346–349.

242. The office for national statistics [Internet]. // URL:<http://www.ons.gov.uk/ons/search/index.html?newquery=cancer+registrations> (дата обращения 10.01.2014).
243. The Welsh cancer intelligence and surveillance unit [Internet]. // URL:<http://www.wales.nhs.uk/sites3/page.cfm?orgid=242pid=59080> (дата обращения 10.01.2014).
244. Tsilidis K.K., Allen N.E., Key T.J. et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. // *The International Journal of Cancer*. – 2011. – Vol.128. – №8. – P.1881–1889.
245. Tsoi K.K., Pau C.Y., Wu W.K. et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol.7. – №6. – P.682–688.
246. Vaktskjold A., Lebedintseva J.A., Korotov D.S. et al. Cancer incidence in Arkhangelskaja Oblast in Northwestern Russia. The Arkhangelsk Cancer Registry. // *BioMed Central Cancer*. – 2005. – №5. – P.82.
247. Viganò L., Ferrero A., Tesoriere R. et al. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. // *The Annals of Surgical Oncology*. – 2008. Vol.15. – №9. – P.2458–2464.
248. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies. // *BioMed Central Cancer*. – 2011. – №11. – P.409.
249. Wactawski-Wende J., Kotchen J.M., Anderson G.L. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol.354. – №7. – P.684–696.
250. Waleed M.M., Fady K.B. Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. – 2009. – Vol.22. – №4. – P.225–232.

251. Weingarten M.A., Zalmanovici A., Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps [Internet]. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – №1. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254022?dopt> (дата обращения 28.12.2014).
252. Winawer S., Classen M., Lambert R. et al. Colorectal cancer screening. World Gastroenterology Organisation, 2007 [Internet]. // URL:http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/06_colorectal_cancer_screening.pdf (дата обращения 30.11.2014).
253. Wiren S., Haggstrom C., Ulmer H. et al. Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. // Cancer Causes Control. – 2014. – Vol.25. –№2. – P.151–159.
254. Wise J. Population based screening in Scotland reduces bowel cancer deaths. // British Medical Journal. – 2011. – Vol.343. – P.343.
255. Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta– analysis. // British Journal of Cancer. – 2011. – Vol.104. –№5. – P.882–885.
256. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project: Colorectal Cancer Report 2010 Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer [Internet]. // URL: http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf (дата обращения 05.09.2013).
257. 254 [Internet]. // URL: <http://www.worldlifeexpectancy.com/> (дата обращения 28.09.2014).
258. Wu Q., Yang Z.P., Xu P. et al. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta– analysis. // Colorectal Disease. – 2013. – Vol.15. – №7. – P.352–364.

259. Yin L., Grandi N., Raum E. et al. Meta– analysis: Serum vitamin D and colorectal adenoma risk. // *Preventive Medicine*. – 2011. – Vol.53. – №1. – P.10.
260. Yin S., Bai H., Jing D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients: a systemic review and meta– analysis. // *Diagnostic Pathology*. – 2014. – №9. – P.91
261. Youlden D.R., Baade P.D. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. // *BioMed Central Cancer*. – 2011. – №11. – P.83.
262. Zhang X., Albanes D., Beeson W.L. et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar– sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2010. – Vol.102. – №11. – P.771– 83.
263. Zhao C., Ge Z., Wang Y. Meta– analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – Vol. – 24. – №4. – P.375–381.