

Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

А.В. Агаева^{1,2}, А.В. Светлакова^{1,2}, Д.Д. Громов^{1,2}, О.В. Чемакина^{1,2}, Л.Е. Валькова^{1,2}, А.А. Дяченко¹, Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 163061 Архангельск, проспект Троицкий, 51;

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, проспект Обводный, 145, корп. 1

Контакты: Анна Викторовна Агаева agaeva@onko29.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и России. Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости РМЖ в России изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить факторы прогноза выживаемости при РМЖ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. и выживаемость в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Сведения обо всех случаях РМЖ за 2000–2020 гг. извлечены из базы данных Архангельского областного канцер-регистра. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость с помощью методов Каплана–Мейера и метода life tables. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в регрессии Кокса.

Результаты. В итоговый анализ вошло 9089 случаев РМЖ. За период наблюдения зарегистрировано 2723 смерти от РМЖ. Показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости во всей популяции составили 91,6; 73,0 и 64,0 % соответственно. Во множественной регрессионной модели риск смерти от РМЖ повышался в 2,9; 8,2; 21,3 и 6,8 раза при II, III, IV и неизвестной стадии; в 2,1 раза при локализации опухоли в области соска и ареолы; на 33 % при протоковом раке сравнительно с дольковым; в 1,8 и 2,6 раза у получавших паллиативное лечение и не получавших лечения; на 33 % у женщин в возрасте 80 лет и старше; на 22 % у проживающих в сельской местности. В период 2013–2019 гг. 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость достигла 79,1 %, что на 14 и 6 % выше, чем в 2000–2006 и 2007–2012 гг. В период пандемии COVID-19 показатели выживаемости не снижались.

Выводы. Риск смерти от РМЖ повышен при распространенных стадиях, протоковой морфологии, локализации опухоли в сосково-ареолярной области, возрасте старше 80 лет и проживании в сельской местности. В период пандемии COVID-19 выживаемость при РМЖ не ухудшалась, но это требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, выживаемость, факторы прогноза, популяционный канцер-регистр

Для цитирования: Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д. и др. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):38–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-38-47

Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020

A. V. Agaeva^{1,2}, A. V. Svetlakova^{1,2}, D. D. Gromov^{1,2}, O. V. Chemakina^{1,2}, L. E. Valkova^{1,2}, A. A. Dyachenko¹, D. V. Bogdanov^{1,2}, M. Yu. Valkov^{1,2}

¹Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Prospect, Arkhangelsk 163061, Russia;

²Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 145 Obvodnyy Prospect, Arkhangelsk 163045, Russia

Contacts: Anna Viktorovna Agaeva agaeva@onko29.ru

Background. Breast cancer (BC) is the leading cancer in the world and in Russia. Epidemiological factors predicting breast cancer survival in Russia have not been studied enough.

Aim. To evaluate the factors predicting survival in BC by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020 and the survival during the COVID-19 pandemic

Materials and methods. Data on all cases of BC for 2000–2020 retrieved from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry database. Cancer-specific survival was estimated using the Kaplan–Meier and the life tables method. The prognostic value of variables available in Arkhangelsk Regional Cancer Registry was assessed in Cox regression.

Results. The final analysis included 9,089 cases of breast cancer. During the observation period, 2723 deaths from breast cancer were registered. The one-, five- and ten-year survival rates in the entire population were 91.6 %, 73.0 % and 64.0 %, respectively. In a multivariate analysis, the risk of death from BC increased by 2.9, 8.2, 21.3 and 6.8 at 2, 3, 4 and unknown stages; 2.1 times with the localization of the tumor in the area of the nipple and areola; by 33 % in ductal cancer compared with lobular cancer, by 1.8 and 2.6 times in those who received palliative treatment and did not receive treatment; by 33 % in women aged 80 years and older; by 22 % for those living in rural areas. In the period 2013–2019, the 5-year cancer-specific survival reached 79.1 %, which is 14 % and 6 % higher than in the periods 2000–2006 and 2007–2012. Survival rates have not declined during the COVID-19 pandemic.

Conclusion. The risk of death from BC is increased in advanced stages, ductal morphology, localization in the nipple-areolar region, age over 80 years, and living in rural areas. During the COVID-19 pandemic BC survival did not worsen, but this requires further study.

Keywords: breast cancer, survival, prognostic factors, population-based cancer registry

For citation: Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Gromov D.D. et al. Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47

Введение

По данным Международного агентства исследования рака, в 2020 г. глобально расчетное число заболевших раком молочной железы (РМЖ) составило 2,2 млн, а стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности составили 57,8 и 13,6 случая на 100 тыс. населения соответственно [1, 2]. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией среди лиц обоего пола (12,1 %), а также среди женщин (22,1 %) на фоне неуклонного роста показателей заболеваемости: в 2021 г. стандартизованный показатель составлял 50,4 на 100 тыс. населения. При этом стандартизованный по возрасту показатель смертности от РМЖ за последние 11 лет в России снизился с 16,5 до 12,5 на 100 тыс. населения [3].

Противоположно направленные тренды заболеваемости и смертности отражают рост выживаемости при РМЖ. В глобальной программе прослеживания выживаемости онкологических больных CONCORD-3 установлено, что 5-летняя нетто-выживаемость при РМЖ существенно возросла в период с 2000 по 2014 г. в подавляющем большинстве стран. В последний анализируемый период (2010–2014 гг.) она была выше 85 % в 25 странах с высоким уровнем дохода и заметно снижалась в странах со сниженным доходом. В России этот показатель составил 71 %. Потенциальными причинами различий в выживаемости сравнительно с экономически развитыми странами называют более высокую распространенность РМЖ при первичной диагностике и ограничение доступа к качественному лечению [4].

Эпидемиологический анализ при злокачественных новообразованиях (ЗНО), основанный на данных популяционных регистров рака, включает оценку заболеваемости, а при наличии достоверной и своевременной информации об умерших — и оценку смертности и выживаемости. Расчет популяционных показателей выживаемости при ЗНО — стандартный подход для оценки общей эффективности организации противоопухолевой борьбы на эпидемиологическом уровне [5, 6]. В соответствии с данными эпидемиологических анализов возраст на момент установления диагноза, раса, семейное положение, размер опухоли, стадия Т, стадия М, степень злокачественности опухоли и множественность злокачественных опухолей являются независимыми предикторами смерти пациентов с РМЖ [7, 8].

Анализ популяционных факторов прогноза выживаемости при РМЖ позволяет выявить потенциально уязвимые группы больных, на которых могли бы быть направлены целевые организационные меры. Однако в России он представлен небольшим количеством исследований [9, 10], а данные анализов из других стран не могут быть автоматически экстраполированы на российскую популяцию. Популяционный Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., его качество подтверждено неоднократными международными аудитами, что позволяет использовать его данные для исследований.

Цель работы — установить и количественно оценить факторы прогноза выживаемости при РМЖ по данным сплошной когорты больных, зарегистрированных и прослеженных в АОКР в 2000–2020 гг. Другой

целью является оценка выживаемости больных РМЖ, получавших лечение в период пандемии COVID-19 в 2020 г.

Материалы и методы

Характеристика наблюдений. Была выполнена сплошная выборка всех случаев инвазивного (морфологический код МКБО-3 xxxx/3) РМЖ из АОКР за 2000–2020 гг. Данные были деперсонализированы, в дальнейшем при необходимости пополнения и модификации рабочей базы данных для сопоставления с базой данных АОКР использовался идентификационный номер пациентов.

Для анализа использовались следующие переменные: возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы: до 40, 40–49, 50–59, 60–79 и 80+ лет), место проживания (город/село), точные даты установления диагноза и смерти, код классификации по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, стадия заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го издания, морфологический тип в соответствии с кодом ICDO 3.1. Поскольку регистр рака не собирает подробные сведения о лечении, переменная, кодирующая лечение, включала: 1) специальное лечение, включая хирургическое (признак намерения радикального подхода); 2) специальное противоопухолевое лечение без хирургического (паллиативное); 3) нет сведений о лечении.

Методы анализа. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), характеризующую промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ либо осложнений, связанных с его лечением. Сведения о смерти от РМЖ получали из переменной «код причины смерти» (C50.x), доступной в базе данных регистра. Смерти от других видов рака и от причин, не связанных с ЗНО, событиями не считали. Живых пациентов и пациентов, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по дате выгрузки верифицированной базы данных минус 2 мес (1 октября 2022 г.) и по дате последней явки соответственно. Временной лаг для оценки статуса больных использовали для обеспечения надежности сведений о смерти больных, учитывая то, что база данных регистра рака обновляется ежемесячно.

Опухолеспецифическую выживаемость оценивали с помощью методов Каплана–Мейера и метода life tables, различия в выживаемости между популяционными подгруппами оценивали с помощью log-rank-метода. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в одно- и многофакторной регрессии Кокса. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в выборке оказалось 9222 записи о РМЖ, зарегистрированные в период с 2000 по 2020 г. Из них

133 случая с нулевой продолжительностью жизни были зарегистрированы посмертно. Согласно правилам Международного агентства по изучению рака, оценка выживаемости в таких случаях не проводится в связи с неизвестным временем течения заболевания. В итоговый анализ вошло 9089 случаев РМЖ.

За период наблюдения зарегистрировано 2723 смерти от РМЖ. Показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости во всей популяции составили 91,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 91,0–92,2), 73,0 % (ДИ 72,0–73,9) и 64,0 % (ДИ 62,8–65,2) соответственно. Выживаемость больных РМЖ в зависимости от учитываемых факторов прогноза представлена в табл. 1.

За 21 год в АОКР зарегистрировано 58 случаев РМЖ у мужчин, что составляет 0,6 % общей популяции больных. Показатели выживаемости пациентов мужского пола несущественно отличались от таковых в женской популяции.

Другие доступные в регистре факторы существенно определяли прогноз. Так, показатели 5-летней выживаемости у больных 60 лет и старше прогрессивно уменьшались сравнительно с больными моложе 60 лет, особенно эта тенденция прослеживается в пожилом возрасте (80 лет и старше). Проживание в сельской местности также оказывает неблагоприятное влияние на прогноз: 5-летняя выживаемость этих больных на 7 % ниже, чем у проживающих в городах ($p < 0,05$).

Выживаемость больных дольковым РМЖ существенно выше, чем при наиболее часто встречающемся варианте неспецифицированной протоковой карциномы: более 5 лет были живы 83,5 % против 74,1 % больных. Отсутствие морфологического подтверждения было связано с наименьшим уровнем 5-летней ОСВ. При топографическом расположении опухоли в квадрантах (C50.1–5) 5-летняя выживаемость варьировала в пределах 82,0–79,3 %. При редком расположении первичной опухоли в добавочной аксиллярной дольке (C50.6) этот показатель составлял 85,0 %, а при исходном поражении соска (C50.0) – 73,6 %. Расположение опухоли в 2 и более анатомических областях и неуточненная топография были ассоциированы с наихудшим прогнозом ($p < 0,05$).

Стадия заболевания является наиболее значимым эпидемиологическим фактором прогноза: более 5 лет были живы 96,6; 86,2; 57,6; 16,1 и 33,7 % больных при I, II, III, IV и неизвестной стадиях РМЖ соответственно. Закономерно наиболее высокими были показатели выживаемости у больных РМЖ, получавших радикальное лечение, включавшее хирургическое удаление первичной опухоли. При паллиативном лечении и при отсутствии в регистре сведений о лечении 5-летняя выживаемость была существенно ниже – 59,3 и 43,8 % соответственно.

Показатели выживаемости существенно возрастали в течение анализируемого периода. Максимального

Таблица 1. Опухолеспецифическая выживаемость при раке молочной железы в зависимости от факторов, доступных в базе данных регистра рака. Данные Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

Table 1. Cancer-specific survival in breast cancer by the risk factors available in cancer registry. Arkhangelsk Regional Cancer Registry data, 2000–2020

Фактор Factor	Число пациен- тов Number of patients	1-летняя опухолеспецифическая выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 1-yea, cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)	5-летняя опухолеспецифическая выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 5-year cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)
Пол: Gender:			
женщины females	9031	92,0 (91,4–92,5)	73,2 (72,2–74,1)
мужчины males	58	89,5 (78,1–95,1)	69,4 (53,9–80,6)
Возраст, лет: Age, years old:			
0–39	510	94,5 (92,1–96,2)	74,5 (70,2–78,2)
40–49	1583	94,9 (93,7–95,9)	78,1 (75,9–80,1)
50–59	2438	93,6 (92,5–94,4)	75,1 (73,2–76,8)
60–79	3975	90,8 (89,8–91,6)	72,0 (70,5–73,5)
80 и старше 80 and older	583	77,2 (73,4–80,5)	51,6 (46,5–56,5)
Место проживания: Place of residence:			
город urban	6882	92,5 (91,8–93,1)	74,7 (73,6–75,8)
село rural	2207	89,0 (87,6–90,2)	67,6 (65,5–69,6)
Топография: Topography:			
сосок и ареола C50.0 nipple and areola C50.0	48	97,9 (85,9–99,7)	73,6 (58,1–81,4)
центральная часть C50.1 central portion C50.1	1821	97,0 (96,1–97,7)	82,0 (80,1–83,8)
верхневнутренний квадрант C50.2 upper-inner quadrant C50.2	1005	96,7 (95,4–97,6)	82,3 (79,6–84,7)
нижневнутренний квадрант C50.3 lower-inner quadrant C50.3	390	96,1 (93,6–97,6)	80,9 (76,3–84,7)
верхненаружный квадрант C50.4 upper-outer quadrant C50.4	3089	95,9 (95,1–96,6)	79,7 (78,2–81,2)
нижненаружный квадрант C50.5 lower-outer quadrant C50.5	639	97,6 (96,1–98,6)	79,2 (75,5–82,3)
подмышечная задняя часть C50.6 axillary tail of breast C50.6	20	85,0 (60,4–94,9)	85,0 (60,4–94,9)
поражение, выходящее за пределы одной локализации C50.8 overlapping lesion of breast C50.8	1207	82,2 (79,9–84,2)	50,2 (47,1–53,2)
неуточненной части C50.9 unspecified breast C50.9	870	64,4 (0,61–0,67)	39,4 (35,8–42,9)
Морфология: Morphology:			
инвазивная протоковая карцинома invasive ductal carcinoma	8148	93,2 (92,6–93,7)	74,1 (73,1–75,1)
дольковая карцинома lobular carcinoma	466	94,6 (92,1–96,3)	83,5 (79,5–86,7)
редкие формы rare subtypes	109	87,0 (79,1–92,1)	75,1 (64,1–83,2)
неизвестна unknown	366	53,8 (48,4–58,8)	30,2 (24,8–39,4)

Окончание табл. 1
End of the table 1

Фактор Factor	Число пациен- тов Number of patients	1-летняя опухолеспецифиче- ская выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 1-yea, cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)	5-летняя опухолеспецифическая выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 5-year cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)
Стадия: Stage:			
I	1587	99,8 (99,3–99,9)	96,6 (95,5–97,4)
II	4155	98,7 (98,3–99,0)	86,2 (85,0–87,3)
III	2247	91,1 (89,8–92,2)	57,6 (55,3–59,7)
IV	904	54,5 (51,25–7,7)	16,1 (13,4–18,7)
неизвестна unknown	196	51,2 (43,9–58,0)	33,7 (25,6–41,0)
Лечение: Treatment:			
радикальное radical	5707	98,4 (98,1–98,7)	85,2 (84,2–86,2)
паллиативное palliative	1805	91,6 (90,2–98,2)	59,1 (56,7–61,5)
нет сведений о лечении no data on treatment	1577	65,9 (63,5–68,3)	43,8 (41,1–46,4)
Период: Time period:			
2000–2006	2507	88,7 (87,4–89,9)	64,1 (62,0–65,9)
2007–2012	2532	90,9 (89,7–92,0)	73,1 (71,3–74,8)
2013–2019	3593	93,8 (92,9–94,5)	79,1 (77,7–80,5)
2020	457	95,3 (92,8–96,9)	—

уровня ОСВ пациентов с РМЖ достигла в период 2013–2019 гг. (93,8 и 79,1 % для 1- и 5-летнего показателя соответственно). Однолетняя выживаемость больных, получавших лечение в период разгара пандемии COVID-19, в 2020 г., не снижалась сравнительно с предыдущим периодом, составив 95,3 %.

Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа ОСВ представлены в табл. 2.

Выживаемость пациентов с РМЖ мужского пола статистически значимо не отличалась от таковой у женщин. Проживание больных РМЖ в сельской местности было связано со значимым увеличением риска смерти от этого заболевания как в одно-, так и в многофакторном анализе — на 32 и 22 % соответственно. Риск смерти у пациентов возрастных групп моложе 40, 40–49, 50–59 и 60–79 лет варьировал мало, но был в 2,2 раза в однофакторном и на 33 % в многофакторном анализе выше у больных старческого возраста.

Благоприятным фактором можно считать расположение опухоли в аксиллярной добавочной доле (C50.6): точечное значение отношения рисков после коррекции на все доступные факторы составило 0,43, или в 2,5 раза ниже, чем в референтной группе пациенток с первичной опухолью, расположенной в верхненаружном квадранте, но эти различия статистически незначимы в связи с небольшим числом наблюдений

C50.6: такая локализация была выявлена только у 20 больных. В многофакторном анализе риск смерти у пациенток с расположением опухоли в сосково-ареолярной области был в 2 раза выше сравнительно с референтной группой. Прогноз выживаемости значимо ухудшается при расположении опухоли в 1 и более областях и при неуточненном расположении: после коррекции на все доступные факторы риск смерти этих больных был выше на 60–66 % сравнительно с другими топографическими кодами.

Риск смерти больных РМЖ с морфологией долевой карциномы ниже, чем при наиболее частой форме протоковой инвазивной карциномы; отсутствие морфологического подтверждения рака было ассоциировано с более высоким риском смерти (в 4,6 раза), а в многофакторном анализе — на 44 % ($p < 0,05$).

Сравнительно с I стадией РМЖ риск смерти при II, III, IV и неизвестной стадии был выше в 3, 10, 39 и 17 раз соответственно. Поправка на другие факторы в целом не изменила эти соотношения. Отношения рисков смерти от РМЖ составляли 3,2 и 4,7 у пациенток при паллиативном лечении и отсутствии в регистре сведений о лечении по сравнению с больными, чье лечение включало хирургическую операцию. После коррекции на другие факторы они значительно уменьшились, оставшись статистически значимыми.

Таблица 2. Одно- и многофакторный регрессионный анализ опухолевоспецифической выживаемости пациентов с раком молочной железы (регрессия Cox). Данные Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

Table 2. Univariate and multivariate regression analysis of tumor-specific survival in breast cancer (Cox regression). Arkhangelsk Regional Cancer Registry data, 2000–2021

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
Пол: Gender: мужской male женский female	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,94 (0,58–1,52)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,89 (0,52–1,41)
Возраст, лет: Age, years old: 0–39 40–49 50–59 60–79 80 и старше 80 years and older	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,0 (0,83–1,14) 0,95 (0,80–1,12) 1,15 (0,97–1,36) 2,21 (1,81–2,77)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,84 (0,70–1,13) 0,87 (0,73–1,03) 1,04 (0,87–1,23) 1,33 (1,07–1,66)
Место проживания: Place of residence: город urban село rural	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,32 (1,22–1,44)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,22 (1,12–1,33)
Топография: Topography: верхненаружный квадрант C50.4 upper-outer quadrant C50.4 сосок и ареола C50.0 nipple and areola C50.0 центральная часть C50.1 central part C50.1 верхневнутренний квадрант C50.2 upper-inner quadrant C50.2 нижневнутренний квадрант C50.3 lower-inner quadrant C50.3 нижненаружный квадрант C50.5 lower-outer quadrant C50.5 подмышечная задняя часть C50.6 axillary tail of breast C50.6 поражение, выходящее за пределы одной локализации C50.8 overlapping lesion C50.8 неуточненной части C50.9 unspecified breast C50.9	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,25 (0,74–2,13) 0,92 (0,81–1,03) 0,95 (0,82–1,11) 1,04 (0,84–1,23) 1,04 (0,88–1,23) 0,72 (0,27–1,95) 3,01 (2,69–3,34) 3,83 (3,39–4,32)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 2,07 (1,21–3,50) 0,99 (0,88–1,12) 1,09 (0,94–1,26) 1,09 (0,88–1,35) 1,1 (0,93–1,32) 0,43 (0,16–1,17) 1,63 (1,43–1,79) 1,66 (1,46–1,91)
Морфология: Morphology: инвазивная протоковая карцинома ductal invasive carcinoma дольковая карцинома lobular carcinoma иные формы other forms неизвестна unknown	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,51 (0,41–0,64) 0,96 (0,62–1,49) 4,61 (4,01–5,30)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,75 (0,59–0,95) 1,29 (0,83–2,01) 1,44 (1,22–1,71)

Окончание табл. 2
End of the table 2

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
Стадия: Stage: I II III IV неизвестна unknown	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 3,13 (2,54–3,85) 10,25 (8,34–12,59) 38,63 (31,24–47,76) 17,43 (13,08–23,24)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 2,9 (2,35–3,57) 8,2 (6,68–10,15) 21,3 (17,09–26,59) 6,8 (5,05–9,26)
Лечение: Treatment: радикальное radical паллиативное palliative нет сведений о лечении no info on treatment	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 3,21 (2,97–3,53) 4,73 (4,29–5,22)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,82 (1,61–1,94) 2,62 (2,34–2,90)
Период: Time period: 2000–2006 2007–2012 2013–2019 2020	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,72 (0,66–0,79) 0,53 (0,48–0,59) 0,45 (0,32–0,61)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,77 (0,71–0,85) 0,71 (0,64–0,79) 0,52 (0,37–0,71)

Примечание. Выделены статистически значимые изменения отношения рисков смерти в многофакторном анализе.
Note. Statistically significant changes in the ratio of risks of death in multivariate analysis are highlighted.

Риск смерти от РМЖ в периоды 2007–2012 и 2013–2019 гг. закономерно статистически значимо снижался по сравнению с референтным периодом 2000–2006 гг. Более того, в период пандемии COVID-19 он был ниже в 2 раза даже после коррекции на другие факторы.

Обсуждение

В эпидемиологическом исследовании, выполненном на сплошной выборке из популяционного канцер-регистра высокого качества, нами были установлены и количественно оценены факторы прогноза выживаемости при РМЖ. Наряду с известными факторами неблагоприятного прогноза, такими как распространенная стадия, пожилой возраст и паллиативный тип лечения [11, 12], риск смерти значимо повышался в случае проживания больных в сельской местности и при расположении первичной опухоли в сосково-ареолярной зоне. С благоприятным прогнозом выживаемости были связаны морфологический вариант дольковой карциномы и редкое расположение в добавочной аксиллярной дольке молочной железы. Риск

смерти от РМЖ не повышался у мужчин и во временной период пандемии COVID-19.

В нашем исследовании 5-летняя ОСВ в периоды 2007–2012 и 2013–2019 гг. составляла 73,1 и 79,1 %, что несколько выше, чем соответствующий показатель нетто-выживаемости 72,4 %, зарегистрированный в Архангельской области в период 2010–2014 гг. в исследовании CONCORD-3 [4]. Это может быть связано с различиями в подходах к расчету. Относительная, или нетто-выживаемость рассчитывается путем «вычитания» из наблюдаемой выживаемости фоновой смертности от всех причин, поэтому данный индикатор не требует подверженного субъективной оценке кода причины смерти [13] и является наиболее рекомендованным в популяционных эпидемиологических исследованиях. В планах нашей группы сравнить оба подхода в отдельном исследовании.

Возраст старше 80 лет в нашем анализе был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Эти результаты согласуются с данными других популяционных анализов [7, 14]. Изучение факторов, влияющих на неблагоприятный исход у больных пожилого

возраста, запланировано в рамках углубленного эпидемиологического анализа.

Пятилетняя ОСВ больных, проживающих в сельской местности, была на 7 % ниже, что соответствует повышению риска смерти от РМЖ на 32 %. Это частично можно объяснить большей распространенностью РМЖ у этих больных на момент диагностики и более редким назначением радикального лечения, поскольку после поправки на эти факторы в многомерной модели риск смерти снизился до 22 %. Требуется углубленный анализ других факторов (назначение специфических методов лечения, маршрутизация, сопутствующая патология и др.) для выявления причин таких существенных различий в выживаемости и выработки конкретных мер для их преодоления. В других эпидемиологических анализах проживание в сельской местности также было связано с неблагоприятным прогнозом [15, 16].

В нашем исследовании установлено независимое неблагоприятное влияние на прогноз расположения первичного очага РМЖ в сосково-ареолярной зоне (C50.0), причем исходно незначимые различия в прогнозе стали статистически достоверными после коррекции на другие эпидемиологические факторы. В доступной литературе мы не смогли найти анализов, включавших расчет риска смерти при этой редкой топографии, однако в недавней публикации по данным SEER было показано, что больные раком Педжета представляют собой обособленную группу, которая требует специальных подходов к диагностике и лечению [17, 18].

Расположение первичной опухоли в аксиллярной дольке (топография C50.6), зарегистрированное только у 20 больных, в нашем эпидемиологическом анализе было ассоциировано с более высокой выживаемостью, чем при других топографиях. Это противоречит результатам, полученным в других популяционных анализах [19, 20]. Учитывая очень незначительное число наблюдений (20 случаев, или 0,2 % общей популяции за 22 года), это можно объяснить особенностями кодирования. Вероятно, такой код присваивали только маленьким опухолям, находящимся в пределах этой очень небольшой анатомической области, а при ее распространении на верхненаружный сегмент ей присваивали уже код C50.8. Поражение 2 и более анатомических областей в нашем исследовании было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

В многофакторном анализе мужской пол был связан с незначимым трендом к повышению риска смерти от РМЖ. В ранее опубликованных анализах мужской пол был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Так, в основанном на анализе 670 случаев исследовании SEER мужчины с РМЖ имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с женщинами: 7-летняя выживаемость составила 77,9 и 89,8 % ($p < 0,05$)

соответственно для пациентов, у которых диагноз был установлен за тот же период [19]. Особенно неблагоприятным прогностическим фактором является при HER2-положительном и трижды негативном молекулярно-биологических вариантах РМЖ у мужчин [20]. В дальнейшем мы планируем проанализировать влияние на выживаемость больных РМЖ, в том числе мужского пола, молекулярно-биологических факторов.

Показатели 1-летней ОСВ при РМЖ не ухудшались в период пандемии COVID-19. Более того, по данным нашего предыдущего анализа, число вновь выявленных случаев и распределение по стадиях РМЖ в Архангельской области (АО) существенно не изменялись в этот период [21]. Это согласуется с результатами исследований выживаемости РМЖ, а также при сравнении с другими видами ЗНО [22, 23]. Исследователи связывают улучшение либо неухудшение выживаемости при РМЖ со смертью пациенток старческого возраста от иных причин, в первую очередь от COVID-19. Ограничением этих исследований является короткий промежуток времени (доступен лишь анализ 1-летней ОСВ), в течение которого невозможно полностью проследить все исходы. Требуется последующий анализ в более отдаленном периоде, чтобы оценить последствия пандемии COVID-19 на популяции больных РМЖ в АО.

Наше исследование основано на анализе более 9000 наблюдений, зарегистрированных на территории АО в течение длительного периода времени. Это придает анализу высокую статистическую мощность, позволяющую выявить закономерности, недоступные в клинических анализах. Популяционный анализ позволяет оценить не только доступные в клинических анализах факторы прогноза, такие как стадия, морфологический вариант опухоли, возраст больных, но и эпидемиологические, например место проживания больных. Таким образом, выявляются группы больных, нуждающиеся в улучшении организации их лечения и диагностики. Это является преимуществом нашего исследования.

Архангельский областной канцер-регистр, как и большинство других регистров рака, не собирает потенциально значимую информацию о вредных привычках (употребление алкоголя, табакокурение), персонализированные данные пациентов (рост, масса тела, акушерско-гинекологический анамнез), социально-экономические данные. Более того, в регистре отсутствуют детальные сведения о лечении (вид операции, число удаленных/пораженных лимфатических узлов, конкретные химио- и таргетные препараты, вид, доза и фракционирование лучевой терапии и др.) и молекулярно-биологическом профиле опухоли. Все это ограничивает анализ всех возможных предикторов выживаемости. Детализованные характеристики опухоли доступны в госпитальной базе данных Архангельского

клинического онкологического диспансера. В нашем исследовании планируется совмещение госпитальной и эпидемиологической баз для проведения эпидемиологического исследования высокого разрешения.

Выводы

В эпидемиологическом анализе, основанном на сплошной выборке 9089 больных РМЖ, у которых рак был диагностирован в 2000–2020 гг., установлено, что риск смерти от заболевания ассоциирован с более распространенными стадиями, гистологическим вариан-

том протокового рака (сравнительно с дольковым), локализацией первичного очага в сосково-ареолярной области, а также возрастом старше 80 лет и проживанием в сельской местности. Выживаемость больных РМЖ мужского пола не отличалась от таковой у женщин. В период пандемии COVID-19 выживаемость при РМЖ не ухудшалась, но это требует дальнейшего изучения. Планируется углубленный эпидемиологический анализ молекулярно-биологических и клинических факторов прогноза выживаемости на основе совмещения базы данных регистра с госпитальной базой данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention World Cancer Reports. Ed. by C.P. Wild et al.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
4. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
5. Классификация опухолей TNM. 8-я редакция. Том II: Опухоли головы и шеи. Рак молочной железы. Онкогинекология. Онкоурология. Под ред. И.В. Поддубной, А.Д. Каприна, В.К. Лядова. М.: Практическая медицина, 2022. С. 165–218. Classification of TNM tumors. 8th edn. Volume II: Tumors of the head and neck. Mammary cancer. Oncogynecology. Oncouriology. Eds.: I.V. Poddubnaya, A.D. Kaprin, V.K. Lyadov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2022. Pp. 165–218. (In Russ.)
6. Вальков М.Ю., Карпунин А.А., Коулман М.П. и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека* 2017;(5):54–62. Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P. et al. The Population Based Cancer Registry as a Resource for Research and Practical Healthcare. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2017;(5): 54–62. (In Russ.)
7. Wang Z., Xing L., Luo X., Ren G. A nomogram for survival prediction in 275,812 U.S. patients with breast cancer: a population-based cohort study based on the SEER database. *Gland Surg* 2022;11(7):1166–79. DOI: 10.21037/gs-22-321
8. Niu Y., Zhang F., Chen D. et al. A comparison of Chinese multicenter breast cancer database and SEER database. *Sci Rep* 2022;12(1):10395. DOI: 10.1038/s41598-022-14573-4
9. Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование). *Вопросы онкологии* 2011;57(5):609–15.
Merabishvili V.M. Breast cancer: incidence, mortality, survival (population-based study). *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2011;57(5):609–15. (In Russ.)
10. Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю. и др. Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра. *Вопросы онкологии* 2021;67(4):501–10. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
Valkova L.E., Merabishvili V.M., Pankratyeva A.Yu. et al. Survival of patients with malignant neoplasms included in the program of the first stage of medical examination of certain groups of the adult population: an epidemiological analysis based on data from the cancer registry. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2021;67(4): 501–10. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
11. Yu X.Q. Socioeconomic disparities in breast cancer survival: relation to stage at diagnosis, treatment and race. *BMC Cancer* 2009;9:364. DOI: 10.1186/1471-2407-9-364
12. Ilic L., Haidinger G., Simon J. et al. Trends in female breast cancer incidence, mortality, and survival in Austria, with focus on age, stage, and birth cohorts (1983–2017). *Sci Rep* 2022;12(1):7048. DOI: 10.1038/s41598-022-10560-x. Erratum in: *Sci Rep* 2022;12(1):8918.
13. Seppä K., Hakulinen T., Pokhrel A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1123–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.019
14. Jiao D., Ma Y., Zhu J. et al. Impact of marital status on prognosis of patients with invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. *Front Oncol* 2022;12:913929. DOI: 10.3389/fonc.2022.913929
15. Huang H.C., Smart M.H., Zolekar A. et al. Impact of socioeconomic status and rurality on cancer-specific survival among women with de novo metastatic breast cancer by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(3):707–16. DOI: 10.1007/s10549-022-06603-6
16. Moubadder L., Collin L.J., Nash R. et al. Drivers of racial, regional, and socioeconomic disparities in late-stage breast cancer mortality. *Cancer* 2022;128(18):3370–82. DOI: 10.1002/cncr.34391
17. Hu T., Cheng Hou M., Lin K. General and cancer-specific survival in patients with Paget's disease of the breast: a population-based study. *Exp Biol Med (Maywood)* 2022;247(3):187–99. DOI: 10.1177/15353702211056264
18. Ling H., Hu H., Xu H.L. et al. Patients with Paget's nipple-areola disease and underlying invasive breast carcinoma have a very low survival rate: a comparable cohort study. *PLoS One* 2013;8(4):e61455. DOI: 10.1371/journal.pone.0061455
19. Gou K.C., Liu H., Xiao W. et al. Reduced survival in patients with axillary tail carcinoma compared to upper outer quadrant breast

- cancer: a population-based seer study. *Cancer Man Res* 2018;10:1133–41. DOI: 10.2147/CMAR.S165291
20. Son V.Yu., Arthurs Z., Sebesta J.A., Brown T.A. Primary tumor localization affects survival in breast cancer. *Am J Surg* 2008;195(5):641–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.039
21. Wang X., Liu S., Xue Y. Clinical and pathological features and prognosis of breast cancer in men. *J Int Med* 2021;49(10):3000605211049977. DOI: 10.1177/03000605211049977
22. Leone J., Friedman R.A., Lin N.U. et al. Tumor subtypes and survival in breast cancer in men. *Treat Breast Cancer* 2021;188(3):695–702. DOI: 10.1007/s10549-021-06182-y
23. Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М. и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование). *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(6):7–16. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16
- Valkova L.E., Dyachenko A.A., Merabishvili V.M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of malignant tumors subject to screening as part of medical examination (population-based study). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(6):7–16. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16

Вклад авторов

А.В. Агаева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

А.В. Светлакова, Д.Д. Громов, О.В. Чемакина, А.А. Дяченко, Д.В. Богданов: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи;

Л.Е. Валькова: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи;

М.Ю. Вальков: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Author contributions

A.V. Agaeva: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the received data, review of publications on the topic of the article, writing the article;

A.V. Svetlakova, D.D. Gromov, O.V. Chemakina, A.A. Dyachenko, D.V. Bogdanov: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript;

L.E. Valkova: development of the concept of scientific work, statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript;

M.Yu. Valkov: development of the concept of the research, statistical processing, drafting of the article, final approval of the publication version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Агаева / A.V. Agaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>

А.В. Светлакова / A.V. Svetlakova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-4072>

Д.Д. Громов / D.D. Gromov: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>

О.В. Чемакина / O.V. Chemakina: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>

А.А. Дяченко / A.A. Dyachenko: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>

Л.Е. Валькова / L.E. Valkova: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>

М.Ю. Вальков / M.Yu. Valkov: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России на выполнение научных исследований для ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Funding. The study is a part of the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia for the implementation of scientific research for the Northern State Medical University.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 07/11-20 от 25.11.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Northern State Medical University (protocol No. 07/11-20 dated November 25, 2020).