



Оригинальная статья

Анализ выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Новосибирской области за период 2015–2019 гг.

Чернова Г.Е.¹ • Козлов В.В.^{2,3} • Гуляева Л.Ф.^{1,3}

Чернова Галина Евгеньевна – студентка 6-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6949-1202>.
E-mail: chernovagalina154@gmail.com

Козлов Вадим Викторович – канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением № 3²; научный сотрудник³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>.
E-mail: vadimkozlov80@mail.ru

Гуляева Людмила Федоровна – д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана¹; руководитель лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>
✉ 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12, Российская Федерация. Тел.: +7 (913) 916 12 72.
E-mail: lfgulyaeva@gmail.com

Обоснование. Рак легкого занимает лидирующие позиции по показателям смертности среди других злокачественных заболеваний. Во многом это связано с бессимптомным течением болезни и, как следствие, диагностикой на поздних стадиях. Для оптимизации работы онкологической службы Новосибирской области по диагностике, лечению, наблюдению и ведению этой категории больных представляется целесообразным изучить эпидемиологические характеристики немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) с учетом гистологического типа.

Цель – провести анализ выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ) и аденокарциномой легкого (АКЛ) в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания.

Материал и методы. Проанализированы истории болезни пациентов с диагнозами ПКРЛ (n = 3007) и АКЛ (n = 3049), проходивших лечение в онкологическом диспансере Новосибирской области в 2015–2019 гг. В исследование вошли 4758 мужчин и 1298 женщин, средний возраст выборки составил 68 лет (мужчины – 66,8, женщины – 69,1 года).

Результаты. Большинство (96%) заболевших НМКРЛ были старше 50 лет. Пятилетняя выживаемость пациентов с ПКРЛ и АКЛ была менее 20%. Медиана выживаемости для пациентов с диагнозом ПКРЛ составила 443 дня (25-й – 75-й перцентили: [138–1241]), с диагнозом АКЛ – 552 [107–1511] дня.

В 67% случаев диагноз НМКРЛ впервые установлен на III/IV стадии. Максимальные значения выживаемости (10–15 лет) отмечены для пациентов с НМКРЛ в возрастной группе 61 год и старше, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях. Проверка гипотезы о влиянии гистологического типа НМКРЛ на выживаемость при определенной стадии заболевания (двувыборочный критерий Уилкоксона – Гехана) выявила зависимость выживаемости от гистологического типа только на IV стадии (p = 0,000001); медиана выживаемости при АКЛ IV стадии составила 80 дней, при ПКРЛ IV стадии – 104 дня.

В группе больных ПКРЛ мужчин было 87%, в группе больных АКЛ – 73%. При диагнозе ПКРЛ влияния гендерного признака на медиану выживаемости не выявлено (логарифмический ранговый критерий; p = 0,48). Медиана выживаемости женщин с АКЛ оказалась выше, чем аналогичный показатель у мужчин: 329 дней против 169 дней (логарифмический ранговый критерий; p = 0,000001).

Основная доля пациентов как с ПКРЛ, так и с АКЛ была в возрастной группе 61–75 лет – 59 и 50% соответственно. Наименее благоприятный прогноз отмечен для пациентов младше 50 лет, наиболее благоприятный – для пациентов старше 75 лет. При ПКРЛ медиана выживаемости составила: в возрастной группе до 50 лет – 156 дней, 51–60 лет – 238,5 дня, 61–75 лет – 300 дней, более 75 лет – 487 дней (хи-квадрат 98,77097; df = 3; p = 0,000001); при АКЛ – 143, 201, 210,5 и 230 дней соответственно (хи-квадрат 23,93492; df = 3; p = 0,00003).

Заключение. Анализ выживаемости пациентов с диагнозом ПКРЛ и АКЛ показал, что стадия заболевания и возраст статистически значимо влияют на медиану выживаемости, формируя особенности общей структуры заболеваемости и смертности от НМКРЛ в Новосибирской области.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, стадия, возраст, пол, выживаемость

Для цитирования: Чернова ГЕ, Козлов ВВ, Гуляева ЛФ. Анализ выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Новосибирской области за период 2015–2019 гг. Альманах клинической медицины. 2022;50(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-009.

Поступила 14.12.2021; доработана 21.03.2022; принята к публикации 30.03.2022; опубликована онлайн 14.04.2022

¹ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1, Российская Федерация

² ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; 630108, г. Новосибирск, ул. Плахотного, 2, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» – структурное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12, Российская Федерация



Рак легкого занимает второе место в мире в общей структуре онкологических заболеваний (до 11,4%) и характеризуется чрезвычайно высокой смертностью, что во многом обусловлено бессимптомным течением болезни и, как следствие, диагностикой на поздних стадиях. В 2020 г. по данным Международного агентства по изучению рака (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC) количество заболевших раком легкого достигло 2,206 млн, а умерших от этого заболевания – 1,796 млн человек (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>). Наибольшую распространенность рак легкого имеет в странах Азии (особенно в Восточной Азии – 1,012 млн), в Европе (476 тыс.) и Северной Америке (254 тыс.). Меньшие показатели зафиксированы в странах Африки (46,6 тыс.), что связывают с низким уровнем развития медицинского обеспечения и диагностики [1]. В экономически развитых странах заболеваемость раком легкого снижается благодаря активной политике борьбы с курением, а также широкому использованию низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининговой технологии [1–6]. Однако смертность при раке легкого по-прежнему остается высокой. В США, например, пятилетняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) на III–IV стадиях не превышает 10% [2, 7].

В России по данным за 2015–2019 гг. впервые установленный диагноз злокачественного новообразования бронхолегочной системы зарегистрирован у 48,11 ± 1,03 тыс. мужчин и 12,85 ± 0,58 тыс. женщин. Средний прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями бронхов, трахеи и легкого в период с 2009 по 2019 г. составил 6,8% на 100 тыс. человек. С учетом данных разных источников кумулятивный риск возникновения рака легкого за эти же годы для обоих полов равен 6,28 ± 1,47% [8–10]. В последние годы в России рак легкого вышел на первое место в структуре общей смертности от злокачественных новообразований: 41,28 ± 0,91 тыс. случаев в год у мужчин и 9,6 ± 0,33 тыс. у женщин, при этом средний возраст умерших от рака легких – 67,06 ± 2,3 года [9, 10]. В Новосибирской области в период с 2015 по 2019 г. выявляемость злокачественных заболеваний трахеи, бронхов и легкого в среднем была 29,41 ± 1,42 на 100 тыс. в год (у мужчин – в среднем 60,7 на 100 тыс., у женщин – 9,77). Средние стандартизованные показатели смертности также высокие: 126,56 ± 2,0 на 100 тыс. населения, при этом для мужчин

выше, чем для женщин, – 185,13 ± 3,28 против 92,24 ± 1,94 на 100 тыс. [9, 10].

Из двух основных гистологических типов рака легкого более распространен НМКРЛ с долей в 80–85%; соответственно, на мелкоклеточный рак легкого приходится около 15% случаев [11, 12]. В свою очередь, среди гистологических типов НМКРЛ наиболее часто выявляют плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ) – от 40 до 50% всех случаев НМКРЛ, при этом ПКРЛ относится к агрессивным формам рака, трудно поддающимся лечению. Еще в 40% случаев НМКРЛ диагностируют аденокарциному легкого (АКЛ) [13]. В последнее время проводятся активные клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования рака легкого, что позволило значительно продвинуться в нашем понимании патогенеза этого заболевания. Исследование эпидемиологических характеристик рака легкого и анализ выживаемости пациентов, в том числе с учетом региональных особенностей, играют важную роль в разработке новых способов диагностики и лечения, а также оптимизации организации онкологической помощи. В данной работе нашей целью было провести анализ выживаемости пациентов с НМКРЛ в зависимости от гистологического типа, а также стадии болезни, возраста и пола на основании данных онкологического диспансера Новосибирской области.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации – историй болезни пациентов, проходивших лечение в онкологическом диспансере Новосибирской области в период с 2015 по 2019 г. с диагнозами ПКРЛ (3007 случаев) и АКЛ (3049 случаев). В исследование вошли 4758 мужчин и 1298 женщин, средний возраст выборок составил 68,02 года (мужчины – 66,87, женщины – 69,17 года).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты при поступлении в онкологический диспансер Новосибирской области подписали информированное согласие на медицинское вмешательство, а также на использование биометрических и медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

С помощью статистических методов и критериев мы исследовали структуру выживаемости данной категории пациентов, определяли наличие зависимости этого показателя от гистологического типа НМКРЛ, стадии заболевания,



возраста заболевшего, половой принадлежности пациента.

Обработка и подготовка данных проводились в электронных таблицах. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета анализа данных StatSoft, Inc. (2007) и STATISTICA (data analysis software system), version 8.0.

Исследование выживаемости осуществлялось методом множительных оценок Каплана – Мейера, где оценка выживаемости основана на произведении вероятностей выживаемости в настоящий момент времени на вероятность выживаемости в следующий момент времени, когда событие (смерть) не наступило. Соответственно, были сделаны следующие допущения: цензурированные случаи не влияют на прогноз выживаемости; оценки выживаемости одинаковы для данных, включенных на всех временных сроках исследования; оцениваемое событие происходит непосредственно в анализируемый момент времени. Основная математическая функция, непосредственно применяемая в анализе выживаемости, выглядит как произведение отношений вероятностей: в числителе отношения – разница между общим числом случаев и числом наступивших событий, в знаменателе – общее число событий в данный момент. Графики функции выживания, представленной на рисунках, показывают в каждой своей точке кумулятивную вероятность наступления события (летальности) для каждого нецензурированного случая [14, 15]. Для изучения влияния определенного фактора на медиану выживаемости в подгруппах мы использовали непараметрические критерии: логарифмический ранговый, обобщенный Геханом критерий Уилкоксона, многовыборочный критерий хи-квадрат с процедурой Ментела для сравнения времен жизни. При использовании логарифмического рангового критерия были сделаны следующие допущения: выживаемость в группах сравнения одинакова и различия случайны; выбывание в обеих выборках одинаково; функции выживаемости выборок определяются отношением $S_2(t) = [S_1(t)]\Psi$, где Ψ – отношение смертности. Если Ψ равна нулю, выживаемость сравниваемых выборок одинакова и изучаемый фактор влияния не оказывает. Соответственно, при значениях Ψ больше или меньше нуля выживаемость в исследуемых группах больше или меньше относительно друг друга и, таким образом, фактор оказывает значимое влияние.

Тестовая статистика представляет собой отношение суммы разности наблюдаемого и ожидаемого числа событий в определенный момент

времени к сумме дисперсии в каждый определенный момент времени. Данный тест рассчитывался в стандартных процедурах пакета, как описано ранее [15, 16]. Для сравнения выборок по выживаемости, категоризованных в соответствии с изучаемым фактором, также применялся обобщенный критерий Уилкоксона – Гехана. Метод не требует равенства отношения $S_2(t) = [S_1(t)]\Psi$. Идея метода представляет собой сравнение времени жизни пациентов, принадлежащих к разным подгруппам, распределенных с учетом фактора влияния, и присвоении этим разностям значений: -1, 0, +1 – в зависимости от полученного знака разности. Далее, тестовая статистика (Z) представляет собой отношение суммы всех разностей в числителе и стандартную ошибку в знаменателе. Степень отличия от нуля показывает достоверное или недостоверное влияние фактора.

Поскольку в одной группе признака-фактора выживаемость сравнивалась по нескольким подгруппам, основным методом, применяемым в исследовании, был многовыборочный критерий хи-квадрат с процедурой Ментела для сравнения времен жизни, встроенный в пакет анализа. Данный метод представляет собой обобщение нескольких критериев и процедур: логарифмического рангового, критерия Уилкоксона – Гехана, Уилкоксона – Пето. Прежде всего каждому времени жизни рассчитывался его вес (вклад) в общую выживаемость при помощи процедуры Ментеля. Тестовая статистика основывается на расчете отношения суммы квадратов разностей между наблюдаемым весом времени жизни и ожидаемым к оценке дисперсии в знаменателе.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведен анализ выживаемости больных с НМКРЛ (рис. 1) и отдельно больных с ПКРЛ и АКЛ (рис. 2). Анализ Каплана – Мейера показал, что общая функция выживания больных с НМКРЛ, а также выборок, категоризованных по гистологическому типу, имеет экспоненциальный вид кривых выживаемости, отражающих высокую летальность в первые 5 лет от установления диагноза: 78, 80,04 и 81,52% для НМКРЛ, ПКРЛ и АКЛ соответственно. Виден также достаточно длинный период выживания (свыше 15 лет) для пациентов, диагностированных на I–II стадии, в возрастной категории старше 60 лет (1,56% пациентов с ПКРЛ и 1,05% пациентов с АКЛ). В 67% случаев диагноз НМКРЛ был впервые установлен на III/IV стадии. Двухлетняя выживаемость для пациентов

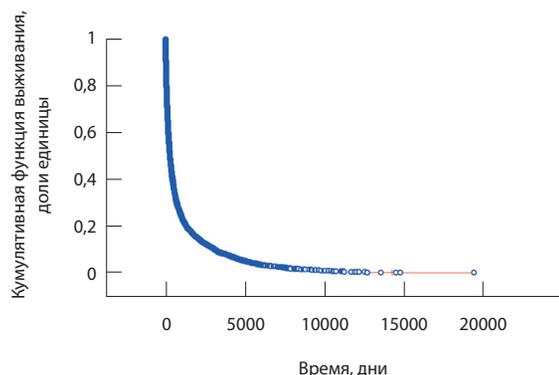


Рис. 1. Общая функция выживания при немелкоклеточном раке легкого. Анализ Каплана – Мейера: переменная – количество дней, переменная с индикатором цензуры – цензура; общее количество наблюдений – 6056, достоверных наблюдений – 6010; без цензурирования – 5703 (94,89%), цензурированные – 307 (5,11%)

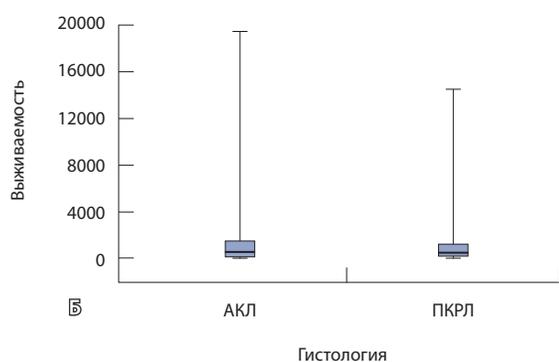
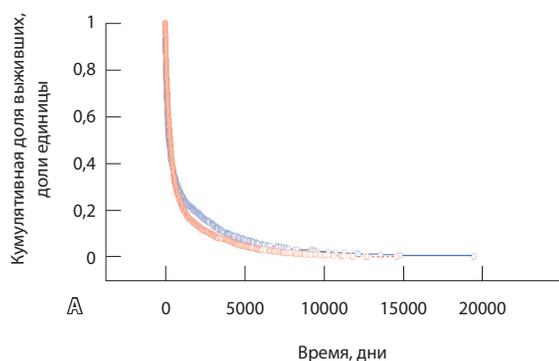


Рис. 2. Общая функция выживания в зависимости от гистологического типа немелкоклеточного рака легкого: **А** – графики функции выживания (анализ Каплана – Мейера), **Б** – коробчатые диаграммы (медиана, 25-й и 75-й перцентили, размах); АКЛ – аденокарцинома легкого, ПКРЛ – плоскоклеточный рак легкого

с ПКРЛ колебалась на уровне 32,67%, с АКЛ – 30,72%. Следует заметить, что медианное значение для всей выборки пациентов было довольно

Таблица 1. Перцентили общей функции выживания при немелкоклеточном раке легкого и в зависимости от гистологического типа (по данным за 2015–2019 гг.)

Перцентили кумулятивной выживаемости	Среднее значение выживаемости, дни		
	НМКРЛ	ПКРЛ	АКЛ
25-й перцентиль (нижний квартиль)	120,0	138,0	107,4
50-й перцентиль (медиана выживаемости)	486,4	443,0	552,2
75-й перцентиль (верхний квартиль)	1378,1	1240,6	1511,2

АКЛ – аденокарцинома легкого, НМКРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ПКРЛ – плоскоклеточный рак легкого

низким и составило 486 дней (табл. 1). При сравнении медианных значений выживаемости для выборок ПКРЛ и АКЛ тестовая статистика показала наличие значимого влияния гистологического типа НМКРЛ на общую выживаемость пациентов (см. рис. 2). Медиана выживаемости пациентов с диагнозом ПКРЛ составила 443 дня при размахе значений от 138 дней (25-й перцентиль) до 1241 дня (75-й перцентиль). Для больных с АКЛ медиана выживаемости оказалась немного выше – 552 дня с соответствующими значениями по нижнему и верхнему квартилям 107 и 1511 дней.

Основная доля выживших (от 25 до 75%) в случае как ПКРЛ, так и АКЛ укладывалась в период 3,4–4,1 года, а размах различался в 1,27 раза. Медианные значения данного показателя отличались на 25%. При анализе зависимости выживаемости от гистологического типа НМКРЛ установлено, что смещение временного ряда ПКРЛ относительно АКЛ достоверно определялось при сравнении между собой подгрупп пациентов, категоризованных по возрастным подгруппам и полу (табл. 2). В этом случае тестовые статистики показали высокую значимость влияния фактора гистологического типа НМКРЛ на выживаемость. Вместе с тем для мужчин оно оказалось не совсем однозначным и статистически значимым было только в категории старше 75 лет ($Z = -3,61254$; $p = 0,00030$). Видимо, на выживаемость мужчин с НМКРЛ в возрасте до 61 года оказывают влияние другие коморбидные факторы, не рассматриваемые в рамках данной работы. Это, в целом, могло изменить общую значимость влияния гистологического типа НМКРЛ на показатели выживаемости мужчин (уровень значимости равен 0,01125), поэтому она была ниже, чем у женщин. У них, в свою очередь, гистологический тип НМКРЛ статистически значимо влиял на выживаемость ($p = 0,00009$), при этом

**Таблица 2.** Сравнение выборок пациентов с плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой легкого критерием хи-квадрат с процедурой Менделя (по данным за 2015–2019 гг.)

Группы сравнения	Характеристика данных, абс. (%)	Тестовая статистика и уровень значимости
Группа, категоризованная по полу:		
мужчины	Общее количество наблюдений	4758
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	4723
	без цензурирования	4495 (95,17)
	цензурированных	228 (4,83)
женщины	Общее количество наблюдений	1298
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	1287
	без цензурирования	1208 (93,86)
	цензурированных	79 (6,14)
Возрастная группа		
до 50 лет	Общее количество наблюдений	262
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	261
	без цензурирования	253 (96,93)
	цензурированных	8 (3,07)
от 51 до 60 лет	Общее количество наблюдений	1134
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	1131
	без цензурирования	1090 (96,37)
	цензурированных	41 (3,63)
от 61 до 75 лет	Общее количество наблюдений	1956
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	1447
	без цензурирования	1372 (94,82)
	цензурированных	75 (5,18)
старше 75 лет	Общее количество наблюдений	607
	Общее количество достоверных наблюдений, из них:	607
	без цензурирования	545 (90,45)
	цензурированных	62 (9,55)

АКЛ – аденокарцинома легкого, ПКРЛ – плоскоклеточный рак легкого

Переменная – количество дней, вычисленное на основе данных (столбец «Характеристика данных»); переменная с индикатором цензуры – подвергнута цензурированию; группирующая переменная – гистологический тип

в выборке женщин с АКЛ существенно больше (около 30%), чем в выборке женщин с НМКРЛ (всего 12%), что важно для прогноза и тактики лечения. Что касается влияния гистологического типа на медиану выживаемости по возрастным подгруппам, можно говорить о статистически значимой роли этого фактора начиная с возраста 61 год и старше (где уровень значимости равен 0,00001), поскольку доля мужчин в выборке НМКРЛ преобладающая, а летальность для них, как уже предполагалось выше, связана с другими этиологическими факторами (см. табл. 2). Исследование общей выборки НМКРЛ, распределенной по подгруппам в соответствии со стадией заболевания, показало невысокую достоверность влияния гистологического типа на функцию выживания в таких подгруппах (тестовая статистика равна 1,096354 при уровне значимости 0,27292). Проверка гипотезы о влиянии гистологического типа НМКРЛ на выживаемость при определенной стадии заболевания (двувыборочный критерий Уилкоксона – Гехана) выявила зависимость выживаемости от гистологического типа только на IV стадии ($p = 0,000001$); медиана выживаемости при АКЛ IV стадии была 80 дней, при ПКРЛ IV стадии – 104 дня.

Таким образом, гистологический тип значимо влияет на выживаемость пациентов с диагнозом ПКРЛ и АКЛ, особенно это важно для пациентов с АКЛ. Общая выживаемость больных НМКРЛ в Новосибирской области сравнима с общероссийскими показателями: 2-летняя выживаемость находится в пределах 30–40%, 5-летняя – 19–20% [2]. Следует отметить, что другие исследователи также рекомендуют анализировать показатели выживаемости пациентов с НМКРЛ по отдельным гистологическим типам [2, 17]. Наши результаты показали, что выживаемость больных ПКРЛ в целом ниже, чем больных АКЛ.

Дальнейшее изучение влияния на выживаемость таких факторов, как стадия заболевания, возраст, пол пациента проводили отдельно для ПКРЛ и АКЛ.

Полученные результаты позволили достоверно разделить каждую выборку ПКРЛ и АКЛ по среднеранжированным показателям выживаемости на 4 подгруппы по клинической стадии: I, II, III и IV (рис. 3). Графики функции выживания в зависимости от стадии заболевания закономерно меняли степень вогнутости и величину размаха от I к IV стадии для обоих вариантов рака легкого. Медиана выживаемости в подгруппах от I к IV стадии имела достоверные различия для ПКРЛ и АКЛ, наблюдалось закономерное

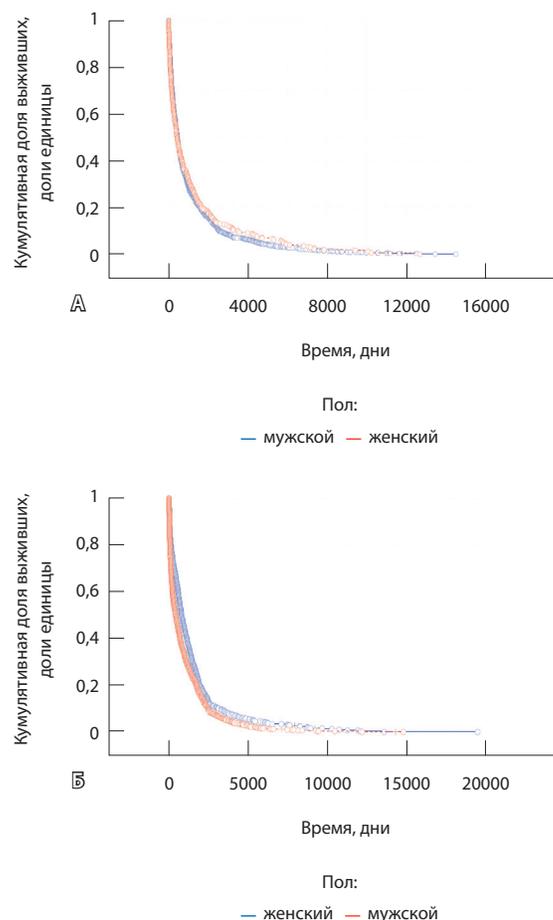
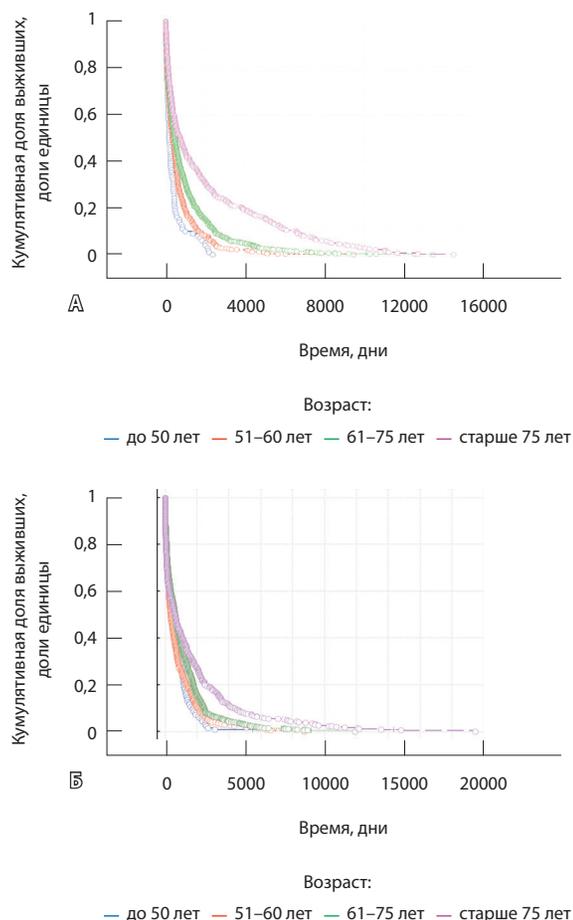


Рис. 3. Общая функция выживания в зависимости от возраста: **А** – при плоскоклеточном раке легкого (данные анализа Каплана – Мейера: общее количество наблюдений – 3007; переменная – количество дней, вычисленное на основе цензурируемых наблюдений; группирующая переменная – возраст; количество достоверных наблюдений – 3006; без цензурирования – 2923 (99,97%); подвергнуто цензурированию – 83 (2,76%); тестовая статистика хи-квадрат = 86,67243, $df = 3$, $p = 0,000001$); **Б** – при аденокарциноме легкого (данные анализа Каплана – Мейера: общее количество наблюдений – 3049; переменная – количество дней, вычисленное на основе цензурируемых наблюдений; группирующая переменная – стадия; количество достоверных наблюдений – 3004; без цензурирования – 2780 (92,54%); подвергнуто цензурированию – 224 (7,46%); тестовая статистика хи-квадрат = 24,15292, $df = 3$, $p = 0,000002$)

Рис. 4. Общая функция выживания в зависимости от пола: **А** – при плоскоклеточном раке легкого (данные анализа Каплана – Мейера: общее количество наблюдений – 3007; переменная – количество дней, вычисленное на основе цензурируемых наблюдений; группирующая переменная – возраст; количество достоверных наблюдений – 3006; без цензурирования – 2923 (99,97%); подвергнуто цензурированию – 83 (2,76%); тестовая статистика $Z = 0,0098290$, $p = 0,99216$. Влияние фактора «пол» не значимо); **Б** – при аденокарциноме легкого (данные анализа Каплана – Мейера: общее количество наблюдений – 3049; переменная – количество дней, вычисленное на основе цензурируемых наблюдений; группирующая переменная – стадия; количество достоверных наблюдений – 3004; без цензурирования – 2780 (92,54%); подвергнуто цензурированию – 224 (7,46%); тестовая статистика $Z = 7,57835$, $p = 0,000000$)

уменьшение медианы выживаемости от I к IV стадии. Тестовые статистики (критерий хи-квадрат с процедурой Мендела) подтвердили статистически значимое различие в выживаемости пациентов в зависимости от стадии заболевания.

Как видно из рис. 3, основная доля больных (55–61%) была в диапазоне от 61 до 75 лет, при этом структура выживаемости для ПКРЛ

несколько отличалась от таковой для АКЛ. Наименее благоприятный прогноз отмечен для пациентов младше 50 лет, наиболее благоприятный – для пациентов старше 75 лет. Для ПКРЛ типично монотонное возрастание медианы от младшей возрастной группы (до 50 лет) к группе пациентов старше 75 лет (медиана меняется в 3,9 раза, от 6 месяцев до 2 лет). Показательно,

что максимальные значения выживаемости 10–15 лет характерны для возрастной группы 61 год и старше с ПКРЛ I и II стадий. Для АКЛ наблюдали нелинейное изменение медианы в категоризованных подгруппах. Наибольшие значения медианы отмечены в возрастной группе от 61 до 75 лет (577 дней), наименьшие – в выборке от 51 года до 60 лет (331 день). Необходимо заметить, что существенная доля пациентов в возрасте 51–60 лет имела III или IV стадию заболевания. Если рассматривать более детальную градацию по возрасту – от 30–40-летних к пациентам старше 60 лет – показатель выживаемости изменялся до 6,44 раза для больных ПКРЛ и до 3,35 раза для больных АКЛ, то есть прогноз для более возрастных пациентов на той же стадии развития заболевания благоприятнее. В среднем медиана колебалась от полугода до 4 лет для ПКРЛ и от 11 месяцев до полутора лет для АКЛ. В нашем исследовании основную долю пациентов с диагнозом ПКРЛ и АКЛ составляли люди в возрасте старше 50 лет (97 и 95% соответственно), что близко к общемировым показателям возрастного критерия заболеваемости раком. Например, в США этот показатель составляет 65–80 лет (в среднем 71 год), 90% диагностированных случаев приходится на пациентов старше 55 лет [1, 2].

Анализ выживаемости по половой принадлежности показал неоднозначное распределение влияния данного фактора для пациентов с ПКРЛ и АКЛ. В группе больных ПКРЛ мужчин было 87%, в группе больных АКЛ – 73%. Медиана выживаемости женщин с АКЛ была выше, чем аналогичный показатель у мужчин: 329 дней против 169 дней (логарифмический ранговый критерий; $p = 0,000001$). Для ПКРЛ статистически значимого влияния признака на медиану не выявилось (рис. 4А). Видно, что мужчины и женщины принадлежали к одной выборочной совокупности, медианы выживаемости составляли для мужчин 445 дней, для женщин 414, при этом размах, асимметрия и эксцесс оказались примерно равные. Проверка была осуществлена с помощью логарифмического рангового критерия и критерия хи-квадрат с процедурой Ментеля, контрольная статистика равна 0,0087217 при уровне значимости 0,9256. Таким образом, различий в выживаемости мужчин и женщин с диагнозом ПКРЛ не обнаружено.

Для выборки пациентов с АКЛ медиана выживаемости у женщин была в 2,01 раза выше, чем таковая у мужчин, и составляла 2 года и 1 год соответственно, размах и верхние квартильные

значения показателя выживаемости (75%) так же были в 2,7 раза выше у женщин с данным диагнозом (рис. 4Б). Статистическая значимость влияния фактора половой принадлежности на выживаемость пациентов при АКЛ проверялась логарифмическим ранговым и обобщенным критерием Уилкоксона – Гехана. Таким образом, в обеих выборках доля мужчин с ПКРЛ была значительно ниже, чем доля женщин: 87,81% против 9,21%, тогда как для АКЛ характерна более высокая доля женщин – 30,34%. Эти результаты могут свидетельствовать о роли гормональных факторов в патогенезе рака легких, что следует из современных молекулярно-биологических исследований [18, 19]. Нельзя также исключать роль социально-поведенческих факторов, влияющих на продолжительность жизни в целом, отношения к своему здоровью, различия отягощающих анамнез вредных привычек у мужчин и женщин.

Заключение

В настоящей работе впервые на базе данных пациентов Новосибирской области проведен анализ выживаемости большой выборки больных ($n = 5263$) с НМКРЛ в зависимости от гистологического типа, возраста, пола. Установлено, что медиана выживаемости пациентов с диагнозами ПКРЛ и АКЛ имела низкие значения: 443 и 552,2 дня соответственно. Пятилетняя выживаемость составила 19,96% для ПКРЛ и 18,45% для АКЛ. Фактор возраста играл существенную роль в прогнозе заболевания: наименее благоприятный прогноз характерен для возрастной группы пациентов до 50 лет, в этой группе медиана выживаемости была менее 5 месяцев, тогда как для пациентов старше этого возраста данный показатель возрастал до 2 лет. Поздняя стадия заболевания существенно снижала выживаемость, большинству пациентов (53–58%) диагноз НМКРЛ устанавливался на III/IV стадиях, при этом пациенты в возрасте старше 50 лет составляли 95–97%. В общей структуре заболеваемости доля женщин с диагнозом ПКРЛ (12,37%) была значительно меньше доли мужчин. Доля женщин с диагнозом АКЛ была выше и в среднем составила 30,34%. Женщины с диагнозом АКЛ на 3% раньше диагностировались на I–II стадиях и были на 2–3 года старше мужчин на этих же стадиях заболевания, а функция выживания для них имела более длительный размах: от 2,5 до 16,5 года (25-й и 75-й перцентили). При ПКРЛ различия между полами ни по медиане выживания, ни по размаху статистически не значимы. Таким образом, анализ



выживаемости пациентов с диагнозами ПКРЛ и АКЛ в Новосибирской области за пятилетний период показал, что стадия заболевания и возраст достоверно влияют на медиану

выживаемости. Выявленные особенности позволяют оптимизировать работу онкологической службы Новосибирской области по диагностике НМКРЛ и ведению этой когорты пациентов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00065.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Г.Е. Чернова – концепция и дизайн статьи, подготовка, статистическая обработка и анализ полученных данных, написание текста; В.В. Козлов – концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ результатов, редактирование рукописи; Л.Ф. Гуляева – концепция и дизайн исследования, редактирование текста,

утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Badaev BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1–24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
4. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reichner JJ, Peng L, Tse D, Etemadi M, Ye W, Corrado G, Naidich DP, Shetty S. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med.* 2019;25(6):954–961. doi: 10.1038/s41591-019-0447-x.
5. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, Enyioha C, Malo TL, Brenner AT, Armstrong C, Coker-Schwimmer M, Middleton JC, Voisin C, Harris RP. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(10):971–987. doi: 10.1001/jama.2021.0377.
6. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(10):1563–1579. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
7. Khaltaev N, Axelrod S. Global lung cancer mortality trends and lifestyle modifications: preliminary analysis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(13):1526–1532. doi: 10.1097/CM9.0000000000000918.
8. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2019: статистический сборник [Интернет]. М.; 2019. 170 с. Доступно на <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/zdorovye-naseleniya-vzroslye/#1585672725688-c37186b4-8daa>. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Public Health Service in Russia 2019: statistical digest [Internet]. Moscow; 2019. 170 p. Russian. Available from: <https://resursor.ru/statisticheskij-sbornik-zdravooxranenie-v-rossii-2019-polnaya-versiya/zdorovye-naseleniya-vzroslye/#1585672725688-c37186b4-8daa>.]
9. Фаттахов ТА, Миронова АА, Пьянкова АИ, Шахзадова АО. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(4):5–20. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20. [Fattakhov TA, Mironova AA, Pyankova AI, Shahzadova AO. Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(4):5–20. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20.]
10. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsen; 2020. 252 p. Russian.]
11. Christian WJ, Vanderford NL, McDowell J, Huang B, Durbin EB, Absher KJ, Walker CJ, Arnold SM. Spatiotemporal Analysis of Lung Cancer Histological Types in Kentucky, 1995–2014. *Cancer Control.* 2019;26(1):1073274819845873. doi: 10.1177/1073274819845873.
12. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
14. Румянцев ПО, Саенко ВА, Румянцева УВ, Чекин СЮ. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(6):48–56. doi: 10.14341/probl200955648-56. [Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology.* 2009;55(6):48–56. Russian. doi: 10.14341/probl200955648-56.]
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика/пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459 с. [Glantz SA. Primer of Biostatistics. McGraw-Hill, Health Professions Division; 1997. 473 p.]
16. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Statistical analysis of medical data. Using of STATISTICA application program package. Moscow: MediaSfera, 2000. 312 p. Russian.]
17. Wang BY, Huang JY, Chen HC, Lin CH, Lin SH, Hung WH, Cheng YF. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(1):43–52. doi: 10.1007/s00432-019-03079-8.
18. Бадаев ЕА, Козлов ВВ, Квон ТА, Гуляева ЛФ. Анализ соматических мутаций в гене EGFR у курящих и некурящих больных аденокарциномой легкого. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(4):35–42. doi: 10.29296/25877313-2019-04-06. [Badaev EA, Kozlov VV, Kvon TA, Gulyaeva LF. The frequency of somatic mutations in EGFR gene in smoking and non-smoking patients with lung adenocarcinoma. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2019;22(4):35–42. Russian. doi: 10.29296/25877313-2019-04-06.]
19. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1713. doi: 10.3390/ijms18081713.



Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer in Novosibirsk region from 2015 to 2019

G.E. Chernova¹ • V.V. Kozlov^{2,3} • L.F. Gulyaeva^{1,3}

Rationale: Lung cancer is the leader in high mortality rates among other malignancies. This is largely due to the asymptomatic course of the disease and, as a consequence, to its late diagnosis. To optimize the oncology service of the Novosibirsk region in terms of diagnosis, treatment, follow-up and management of this patient category, it seems prudent to study the epidemiological characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) with consideration of its histologic types.

Aim: To perform the survival analysis in patients with squamous cell lung cancer (SCLC) and adenocarcinoma of the lung (ACL) depending on their age, sex and disease stage.

Materials and methods: We analyzed medical files of patients diagnosed with SCLC (n=3007) and ACL (n=3049) who were treated in the Novosibirsk Regional Oncologic Dispensary from 2015 to 2019. The study included 4758 men and 1298 women (mean age, 68 years; men 66.8 years, women 69.1 years).

Results: The majority (96%) of the NSCLC patients were above 50 years of age. The 5-year survival rate of the patients with SCLC and ACL was below 20%. Median survival of the SCLC patients was 443 days (interquartile range [IQR] 138; 1241), of those with ACL, 552 (IQR 107; 1511) days. At the diagnosis of NSCLC, 67% of the patients had stage III/IV of the disease. Maximal survival (10 to 15 years) was found in the NSCLC patients aged ≥ 61 years who had been diagnosed at stage I–II of the disease. Testing of the hypothesis on the impact of histological type of NSCLC on survival at a particular disease stage (Wilcoxon-Gehan test for unpaired samples) showed an association between the survival and histological type only for stage IV ($p=0.000001$); median survival in ACL IV was 80 days and in SCLC IV, 104 days.

Men comprised 87% of the SCLC group and 73% of the ACL one. In SCLC, there was no gender difference in the median survival rates (log rank test, $p=0.48$). The median survival of the female patients with ACL was longer than that of the male ones (329 vs 169 days, log rank test, $p=0.000001$). The major proportion of the SCLC and ACL patients was in the age range of 61 to 75 years (59% and 50%, respectively). The least favorable outcomes were seen in the patients below 50 years of age, and the most favorable, in those above 75 years. In SCLC, the median survival was 156 days in the patients below 50 years of age, 238.5 days in those aged from 51 to 60 years, 300 days in the age of 61 to 75 years, and 487 days in the patients above 75 years of age (chi-square test 98.77097; $df=3$; $p=0.000001$). In ACL, the respective values were 143, 201, 210.5, and 230 days (chi-square test 23.93492; $df=3$; $p=0.00003$).

Conclusion: The analysis of survival of the patients with SCLC and ACL in the Novosibirsk region has shown that the disease stage and age significantly impact the median survival. These are the characteristic features of the general morbidity and mortality from NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer, stage, age, gender, survival rate

For citation: Chernova GE, Kozlov VV, Gulyaeva LF. Survival analysis of patients with non-small cell lung cancer in Novosibirsk region from 2015 to 2019. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(1):56–64. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-009.

Received 14 December 2021; revised 21 March 2022; accepted 30 March 2022; published online 14 April 2022

Galina E. Chernova – 6th year student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6949-1202>
E-mail: chernovagalina154@gmail.com

Vadim V. Kozlov – MD, PhD, Head of Oncology Department No. 3²; Research Fellow³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>. E-mail: vadimkozlov80@mail.ru

Lyudmila F. Gulyaeva – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Chair of Clinical Biochemistry, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology¹; Head of Laboratory of Molecular Carcinogenesis³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>
✉ 2/12 Timakova ul., Novosibirsk, 630117, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 916 12 72.
E-mail: lfgulyaeva@gmail.com

Funding

The study was financed from the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00065.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

G.E. Chernova, the paper concept and design, data management and statistical analysis, text writing; V.V. Kozlov, the study concept and design, data collection, analysis of the results, text editing; L.F. Gulyaeva, the study concept and design, text writing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Novosibirsk State University; 1 Pirogova ul., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; 2 Plakhotnogo ul., Novosibirsk, 630108, Russian Federation

³ Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2/12 Timakova ul., Novosibirsk, 630117, Russian Federation