

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Петриашвили Инна Робертовна

«Эпидемиологическая характеристика рака молочной железы и пути совершенствования онкологической помощи в условиях пандемии Covid-19 в Республике Северная Осетия-Алания», планируемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

Научная специальность: 3.1.9. «Хирургия»

Научный доклад

Научный руководитель	д. м. н., профессор Хутиев Ц.С.
Рецензент	И.о. Заведующий кафедрой патологической анатомии с судебной медициной кандидат медицинских наук, профессор Елхиев А.А.
Рецензент	доктор медицинских наук, профессор «НМИЦ онкологии» Дашкова И.Р.

Владикавказ, 2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Актуальность темы обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью, несмотря на тенденции к снижению в последние годы и низкую активную выявляемость больных, особенно в первой и второй стадии, высокую запущенность, отсутствие популяционного реального скрининга РМЖ. Нет также анализа частоты встречаемости местного рецидива и его профилактики при органосохраняющем лечении инвазивного РМЖ в Республике.

Продолжающаяся пандемия, вызванная COVID-19, по-прежнему бросает вызов системам здравоохранения во всем мире. По данным на 7 сентября 2020 г. почти во всем мире зарегистрировано 27 миллионов случаев инфицирования, число погибших превысило 880 000. Несвоевременная и отсроченная диагностика ЗНО в том числе и рака молочной железы влияет на стадию заболевания и клинический прогноз.

Цель работы

1. На основании анализа заболеваемости, смертности и выживаемости по данным популяционного канцер-регистра в 2004-2019 гг., усовершенствовать методы ранней диагностики РМЖ, а также профилактика местных рецидивов после органосохраняющих операции инвазивного РМЖ при положительных краях резекции.
2. Анализ состояния онкологической помощи при РМЖ во время пандемии Covid-19

Задачи исследования.

1. Изучить эпидемиологические аспекты и динамику заболеваемости, смертности и выживаемости больных раком молочной железы по месту проживания (город, село), возрасту, этническому составу, стадии заболевания, биологических особенностей опухолей за 15 лет.
2. Дать сравнительную характеристику основных показателей онкологической помощи в РСО-Алания, Северо-Кавказском Федеральном Округе и Российской Федерации в целом.

3. Улучшить эффективность органосохраняющих операции у больных с инвазивным раком молочной железы при положительных краях резекции.
4. Анализ выявляемости ранних форм РМЖ, запущенности и смертности в условиях пандемии Covid-19.
5. На основании проведенного исследования разработать практические рекомендации по оптимизации ранней диагностики и профилактики рака молочной железы в республике.

Исследуемые явления.

Заболеваемость, смертность, выживаемость, прогноз на 20 лет, органосохраняющие операции, позитивные края резекции и ререзекции молочной железы.

Объекты исследования

Больные РМЖ, истории болезни, формы государственной статистической отчетности РОД: №7, №35, данные канцер-регистра, 2004-2019гг, (таблица С51) «Распределение умерших по полу возрастным группам и причинам смерти»; таблица 2 РН.

Методы исследования.

Клинико-лабораторные, цитологические, гистологические и инструментальные методы исследования: УЗИ, Рентгеномаммографии, КТ, МРТ, иммуногистохимические

Новизна исследования

Впервые в республике будет проведен популяционный анализ заболеваемости, смертности и выживаемости больных РМЖ, основанный на базе данных канцер-регистра.

Будет дана сравнительная характеристика состояния онкологической помощи при РМЖ в РСО-Алания, СКФО и РФ.

Дан аргументированный прогноз заболеваемости смертности и выживаемости больных РМЖ на ближайший и долгосрочный периоды.

Будет изучена частота местного рецидива и его профилактика после органосохраняющих операции инвазивного РМЖ при положительных краях резекции.

Будут разработаны и внедрены алгоритмы ранней диагностики и профилактики РМЖ в РСО-Алания.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в научных изданиях из списка ВАК: Хутиев Цара Сардионович, Беслекоев Урузмаг Соломонович, Хутиева Ирина Константиновна, Хутиева Надежда Цараевна, Наниев Батраз Леонидович, Петриашвили Инна Робертовн // ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ, ВЫЖИВАЕМОСТИ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ — АЛАНИЯ В 1991–2021 ГГ. // «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» DOI 10.37882/2223–2966.2022.07–2.19.

Сагакянц А.Б., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Карнаухов Н.С., Кузнецова М.А., Ващенко Л.Н., Петриашвили И.Р., Лысенко Е.П. ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГИОНАЛЬНЫХ И ДИСТАНТНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. ;

Получено 2 приоритетные справки на патент. 1 работа в процессе печати в журнале индексируемом ВАК. Участник конкурса «Умник». Работа доложена на конференции с международным участием СОГМА 2022г.

1.1 Современные данные о заболеваемости и смертности от рака и коронавирусной инфекции

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 году было впервые выявлено более 18 млн случаев рака и описано около 9,6 млн смертей от онкологических заболеваний. При этом, рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом рака. Так, в 2020 году было зарегистрировано более 2,2 млн случая этого заболевания и несмотря на значительный прогресс в лечении РМЖ примерно 685 000 женщин в 2020 году умерли от этого заболевания (данные ВОЗ). Показатели смертности от РМЖ в период с 1930-х по 1970-е годы практически не менялись, а увеличение выживаемости началось лишь в 1980-е годы в странах, где имелись программы скрининга в сочетании с различными методами лечения РМЖ.

Согласно статистическим данным, РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний (11,8%), среди женского населения данный показатель составляет 21,7% (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2021). Согласно этим же данным, абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рака молочной железы за 2020 год насчитывает 64951 случай, что несколько ниже, чем в 2019 году (73918), десятилетний прирост 22%. Средний возраст пациентов с впервые выявленным диагнозом РМЖ – 61 год. Согласно литературным данным (Тао Z., Shi A., 2015) заболеваемость РМЖ и связанная с ним смертность растет во всем мире, и достигнет около 3,2 миллионов случаев в год к 2050 году. Пятилетняя выживаемость больных в развитых странах превышает 80%, зачастую благодаря программам скрининговых исследований (Sun Y., Zhao Z., 2017).

Смертность больных РМЖ за 2020 год в России – 27,35%, что несколько ниже, чем в предыдущие десять лет. Заболеваемость раком молочной железы в России в 2020 году - 65468 случаев, среди них на Северо-Кавказский Федеральный округ (ФО) приходится 3103 случая (307 случаев на территории республики Северная Осетия). В соответствии с данными статистики, 109 человек умерли от рака молочной железы в республике Северная Осетия в 2020 году (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2021), при этом данные по смертности несколько ниже в Северо-Кавказском ФО (10,72 на 100,000 населения), чем в Центральном ФО (15,99 на 100,000 населения).

Заболеваемость коронавирусной инфекцией практически не зависит от возраста, в средний возраст заражения составляет около 50 лет. Согласно данным, клинические

проявления могут зависеть от возраста. Так, у лиц пожилого возраста, мужского пола с сопутствующими заболеваниями чаще развивается пневмония с дыхательной недостаточностью различной степени тяжести, тогда как в более молодом возрасте пациенты имеют легкие проявления болезни, либо бессимптомное течение. При заражении наиболее распространенными симптомами являются сухой кашель, лихорадка, усталость. Менее частые симптомы: кашель с мокротой, головная боль, кровохарканье, диарею, анорексию, боли в ознобе, тошноту. Но чаще всего клинические проявления неспецифичны и индивидуальны.

1.2 Оказание медицинской помощи в период пандемии коронавирусной инфекции

Коронавирусная инфекция повлияла на оказание медицинской помощи в целом, произошла реорганизация многих структурных подразделений: были переквалифицированы стационарные отделения, с целью увеличения количества дополнительных коек для лечения пациентов с COVID19. Это несомненно повлияло и на оказание медицинской помощи онкологическим больным. В период разгара коронавирусной инфекции порядок оказания онкологической помощи резко изменился, что повлекло за собой серьезные изменения. Основными проблемами онкологической помощи в период пандемии стало сокращение скрининга рака и своевременное начало и продолжение терапии (Saini K., Tagliamento M., 2020). Как известно, популяционные программы скрининга снижают смертность от рака молочной железы среди женщин примерно на 20%, что подтверждается данными рандомизированных исследований (Marmot M., Altman D., 2013). В статье Yong J., Mainprize J., 2021 проведен анализ влияния приостановки первичного скрининга колоректального рака и рака молочной железы (РМЖ) на выживаемость пациентов. Так, построенная модель спрогнозировала, что трехмесячное прерывание скрининга РМЖ из-за COVID-19 привело к тому, что в 2020 году в Канаде было проведено на 644 000 меньше случаев проведения скрининговых исследований. В свою очередь, диагностированные случаи рака молочной железы снизились бы с 28 500 до 26 600, что на 7% меньше, чем ранее, а при шестимесячном перерыве выявленных случаев рака было бы на 14% меньше. Более длительный перерыв повлек всплеск выявленных случаев рака на более продвинутых

стадиях, что сопровождалось бы использованием системных методов лечения, тем самым приводя к более высоким затратам на лечение. Аналогичные результаты получены в работе Tsai H., Chang Y., 2020. Так, общее количество скринингов по поводу рака молочной железы сократилось на 22,2%, доля стационарных обследований снизилась с 38,2% до 30,8%. При этом, уменьшение количества обследований в стационарных условиях могло быть связано с рядом причин: во-первых, ограничение посещения стационара, а во-вторых, изоляция пациентов с высоким риском заражения коронавирусной инфекцией. В другой работе приведены данные Nica R., Camen G., 2021, которые сообщают о снижении количества маммографий до 0 в апреле 2020 года. Подобные результаты были получены и в ряде других статей (Tachibana B., Ribeiro R., 2021). В работе Yin K., Singh P., 2020 отправной точкой снижения количества скрининговых исследований являлось 15 марта, когда были получены данные об их уменьшении на 51,3% по сравнению с предыдущей неделей (с 24 969 до 12 166 выполняемых маммограмм). При этом в некоторых странах (Канада, Нидерланды, Германия и другие) программы скрининга рака молочной железы были приостановлены на срок от 1 до 6 месяцев в период пандемии (Figueroa J., Gray E., 2021). Влияние данных мер еще предстоит исследовать. Следует отметить и сокращение общего числа обращений в клиники по поводу РМЖ. Так, в первые полгода 2020 года по сравнению с началом 2019 года обращение за медицинской помощью уменьшилось на 28% (Kara H., Arikan A., 2022).

1.3 Влияние различных факторов на течение заболевания среди онкологических пациентов с коронавирусной инфекцией

Многими авторами доказано, что у больных злокачественными новообразованиями и COVID19 более высокий уровень смертности по сравнению с другими неонкологическими пациентами, однако, в разных работах он значительно варьируется от 3,7% до 61,5% (Kalinsky K., Accordino M., 2020). При этом, уровень разнился как в исследованиях с маленькими выборками больных, так и в более крупных. В работе Saini K., Tagliamento M., 2020 был проведен анализ публикаций, включающий статьи в рецензируемых журналах и материалы конференций до июля 2020 года. Поиск

литературы проводился в известных научных базах, материалы конференций включали в себя доклады и публикации Американской ассоциации исследования рака, Американского общества клинической онкологии, Европейского общества клинической онкологии и другие. Суммарная смертность среди больных со злокачественными новообразованиями и COVID-19 составила 25,6%, что, несомненно, является высоким показателем. Вследствие этого, коронавирусная инфекция может рассматриваться в качестве еще одного неблагоприятного фактора в дополнение к пожилому возрасту, мужскому полу и другим. В работе Lee K., Ma W., 2021, включающей в себя 20 000 пациентов с раком, был продемонстрирован повышенный риск заражения коронавирусной инфекцией среди онкологических пациентов, особенно риск был выше среди пожилых людей и мужчин. В другом исследовании, смертность таких больных была 13,3% и ассоциировалась с общими и специфическими для рака факторами риска (Kuderer N., Choueiri T., 2020). Зачастую неблагоприятный исход был связан со следующим: пожилой возраст пациентов со злокачественными новообразованиями (Petrilli C.M., Jones S.A, 2020), иммуносупрессия, связанная как с самим заболеванием, так и с проводимым лечением. Об этом пишут и в статье Kang D., Weaver M., 2009. В ней говорится о том, что лечение рака направлено на подавление роста быстроделющихся клеток, включая лейкоциты, Т- и В-лимфоциты, тем самым ослабляя иммунную систему. Вследствие этого пациенты становятся более подвержены риску возникновения инфекционных осложнений и увеличению общей летальности. В работе Dai M, Liu D, 2020 доказано, что онкологические больные имеют более высокий уровень смертности, наибольшую частоту поступления в отделения интенсивной терапии с применением искусственной вентиляции легких по сравнению с неонкологическими больными с коронавирусной инфекцией. Также имеется связь с ухудшением выживаемости онкологических пациентов с коронавирусной инфекцией среди темнокожих (Grivas P., Khaki A., 2021).

Еще одним фактором, влияющим на выживаемость пациентов, была предшествующая химиотерапия. Имеются значительные различия в выживаемости в зависимости от схем химиотерапии. В литературе имеются данные о высокой

смертности среди больных, получавших химиотерапию по схеме R-СНОР (Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1, Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1, Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1, Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1 – 5, лечение возобновляется на 22 день) (Grivas P., Khaki A., 2021). А в работе Varnai C., Palles C., 2022 не было обнаружено связи между недавно проведенной химиотерапией у онкологических пациентов и увеличением смертности. При этом учитывалась проведенная иммунотерапия, таргетные препараты и лучевая терапия, которая проводилась в течение 4 недель после подтверждения диагноза коронавирусной инфекции. В этом же исследовании обнаружена связь между увеличением смертности среди пациентов с множественной миеломой, получающими лечение леналидомидом, талидомидом и помалидомидом.

1.4 Лечение онкологических пациентов в период пандемии

Вопрос лечения ряда онкологических нозологий все еще остается обсуждаемым. За период с начала пандемии до настоящего времени клинические рекомендации по лечению рака, предложенные различными международными сообществами менялись неоднократно (ESMO, ASCO). Так, согласно рекомендациям ESMO, врачам необходимо учитывать подход приоритетности оказания медицинской помощи. К группе высокого приоритета относятся пациенты, состояние которых требует незамедлительного лечения, больные, которые являются клинически нестабильными. Больным со средним приоритетом задержка вмешательства более чем на шесть недель может повлиять на результат лечения, однако они не требуют незамедлительной терапии. Больным с низким приоритетом лечение может быть отложено на время пандемии. Особого внимания заслуживает тактика «наблюдай и жди», однако она требует тщательной оценки риска за и против ее применения (Pathania A., Prathipati P., 2021).

1.5 Влияние коронавирусной инфекции на течение и исходы пациентов с раком молочной железы

В работе Borsky K., Shah K., 2022 доказано, что в период разгара коронавирусной инфекции увеличилось число пациенток с более поздними стадиями рака молочной железы. Так, согласно данному исследованию, в 2019 году рак III и более стадии был обнаружен у 31 человека (11,2%), а в 2020 году данный показатель составил 19,6%. Такие результаты сопоставимы и с другими литературными данными (Gathani T., Clayton G., 2021; Nowikiewicz T., Szymankiewicz M., 2022). Также следует отметить распространенность рака на момент наличия отдаленных метастазов. В общей сложности, генерализованный процесс в 2019 году был обнаружен у 2,9% больных, в то время как в 2020 году данный показатель составил уже 8% (Borsky K., Shah K., 2022). Аналогичные результаты описаны и в работе Zhou J., Kane S., 2022. После начала пандемии зарегистрировано статистически значимое увеличение пациентов с IV стадией. Так, среди больных с раком молочной железы наблюдалось значительно большее количество случаев с I стадией заболевания в 2019 году по сравнению с 2020 годом после начала пандемии COVID-19 (138 человек против 116 соответственно). Последние данные за январь-март 2021 года демонстрируют сохраняющуюся тенденцию к уменьшению процента больных с раком молочной железы с начальными стадиями заболевания.

Диагностика рака молочной железы в период пандемии претерпела значительные изменения. В исследовании Lowry K., Bissel M., 2022 представлены результаты о количестве выполненных биопсий молочной железы, проведенных женщинам старше 18 лет с января 2019 года по сентябрь 2020 года. Биопсия была рекомендована, если результатом маммографического исследования стали категории BI-RADS 4 или 5. Так, в данный период было проведено 17 728 биопсий, что составило всего 85,5%. С марта по сентябрь 2020 года было рекомендовано выполнить 4908 биопсий по сравнению с 6395 за тот же период 2019 года, что на 23% меньше. При этом, было выявлено лишь 722 случая рака молочной железы против 1169 за тот же период 2020 года. Общее количество инвазивных случаев рака молочной железы с марта по сентябрь составило 1362 в 2020 году против 1754 за тот же период 2019 года, что на 22 % меньше. Таким

образом, снижение количества впервые выявленных случаев рака молочной железы, по-видимому, связано со снижением числа скрининговых исследований, что согласуется с литературными данными.

В статье Madan A., Siglin J., 2020 говорится о том, что при оказании помощи пациенткам с раком молочной железы (РМЖ), получающим неoadьювантное лечение, его следует продолжать в соответствии с существующими протоколами. Препарат доцетаксел, который может назначаться каждые 3 недели, можно использовать вместо еженедельного паклитаксела в тех случаях, когда это возможно, после обсуждения с пациентом возможные нежелательные явления и преимущества обоих препаратов. Больным с гормон-позитивным, HER-2- негативными опухолями рекомендовано получать гормональную терапию в течение 6-12 месяцев, если нет прогрессирования процесса. Тройной негативный рак молочной железы необходимо лечить стандартными схемами химиотерапии. Применение бисфосфонатов может быть отложено. Применение гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (ГКСФ) рекомендовано для применения при схемах с промежуточным риском развития нейтропении (10-20%). Некоторые мировые сообщества рекомендовали использовать неoadьювантную терапию в случаях, когда это возможно, с целью отсрочки хирургического вмешательства во время пандемии (Tonneson J., Hoskin T., 2022).

Отдельного внимания заслуживает вакцинация против COVID-19 у пациентов с РМЖ. Так, в литературе описываются случаи односторонней подмышечной лимфаденопатии после вакцинации от коронавирусной инфекции. Подобный случай описан в работе Yoshimoto N., Takura K., 2022, когда у 70-летней пациентки заподозрили опухоль молочной железы с метастазированием в подмышечные лимфатические узлы при прохождении компьютерной томографии (КТ). При цитологической биопсии образования и увеличенного лимфатического узла был получен результат доброкачественной опухоли. При дальнейшем обследовании выяснилось, что пациентка за несколько дней до выполнения исследований получила вторую дозу вакцины от коронавирусной инфекции. Увеличение размеров лимфатических узлов было расценено как побочная реакция от введения вакцины и больной было рекомендовано дальнейшее наблюдение. Проанализировав литературу,

такие случаи оказались не единичны (Lim J., Lee S., 2021). Согласно данным, это происходит у 11,6% людей после первой дозы и у 16% после второй дозы вакцины. Это послужило основой предложения проведения скрининга рака молочной железы либо до того, как человек получил вакцину после COVID-19, либо через 4-6 недель после проведения полного курса вакцинации, чтобы избежать ложных данных при визуализации.

Таким образом, в настоящее время произошла колоссальная реорганизация онкологической службы. На протяжении длительного времени формировался порядок оказания помощи пациентам со злокачественными новообразованиями: внедрялись современные технологии, проводились клинические испытания лекарств, методов лечения и диагностики. Однако, пандемия коронавирусной инфекции внесла свои коррективы. Во многом изменилась тактика ведения онкологических пациентов, сократилось количество скрининговых исследований, уменьшилось число проводимых клинических апробаций, произошла отсрочка начала терапии, что способствовало увеличению запущенных случаев рака, в том числе рака молочной железы. Долгосрочные последствия задержек лечения больных еще предстоит выяснить, в особенности как последствия пандемии повлияли на бессобытийную и общую выживаемость больных.

Количество пациенток Республиканского онкологического диспансера с диагнозом рак молочной железы в зависимости от их возраста за период 1991–2021 гг.

В период с 1991 по 2021 гг. в РОД проходили лечение 8032 пациенток с РМЖ. При этом наибольшее число случаев было зафиксировано среди больных в возрасте от 50–54 лет до 65–69 лет, наименьшее — в возрасте 15–19 и 20–24 лет. Начиная с 25 лет, отмечается прямая зависимость встречаемости РМЖ от возраста пациенток, вплоть до максимального уровня заболевания, отмечаемого в возрасте старше 50 лет (5670 случаев, или 70,59% от общего количества больных РМЖ), и снижение уровня заболеваемости после 70 лет (рисунок 1).

При сопоставлении «грубых» показателей среднего возраста пациенток по состоянию на 1991 и 2021 гг. было отмечено, что в 1991 г. средний возраст женщин с диагнозом РМЖ составил 59,9 лет, а в 2021 г.— 65,3 года, что свидетельствует о постепенном смещении заболеваемости в более старшую возрастную группу.

При анализе распределения «грубых» показателей встречаемости РМЖ за анализируемый период было обнаружено, что «грубый» показатель заболеваемости среди пациенток репродуктивного возраста (от 15 до 49 лет) составил около 34,44 случаев на 100 тыс. всего женского населения, а среди пациенток в возрасте от 50 лет и старше — 150,19 случаев на 100 тыс. женского населения (рисунок 2).

При сравнении показателей заболеваемости РМЖ за анализируемый промежуток времени (1991–2021 гг.) необходимо отметить, что в целом за 30 лет, количество заболевших увеличилось в 1,17 раз. Необходимо отметить, что увеличение «грубого» показателя заболеваемости составило 1,22 раза, в то время как общемировой стандартизированный показатель составляет рост в 1,04 раза. Динамика показателей заболеваемости РМЖ за 1991–2021 гг. при разбивке их на 5-летние интервалы представлена в табл. 1.

За 30 лет анализируемого периода в РСО-Алания по «грубому» показателю заболеваемость РМЖ среди женского населения выросла в 1,63 раза, а по стандартизированному показателю — в 1,68 раз. За аналогичный период эти показатели в СКФО оказались ниже соответственно в 1,46 и 1,17 раз, а по РФ в целом заболеваемость по «грубому» показателю оказалась равна, а по стандартизированному показателю — в 1,2 раз ниже по РФ. Необходимо отметить, что среднегодовой темп прироста за анализируемый период в РСО-Алания в 2021 г. по сравнению с 1991 г. уменьшился «грубому» показателю в 1,8 раза, а по стандартизированному показателю — в 1,4 раз, что в сравнении с аналогичными периодами по сравнению с данными по СКФО показало снижение в 3,6 и 4,1 раза соответственно и соответствует показателю РФ.

Согласно прогнозам, основанным на выявленной динамике заболеваемости РМЖ, к 2039 году «грубый» показатель в РСО-Алания предположительно составит 125,66, что будет характеризоваться ростом случаев заболеваемости в 1,5 раз, а стандартизированный показатель РМЖ составит 68,79 случаев на 100 тыс. женского населения Республики (предполагаемый рост заболеваемости в 1,3 раза).

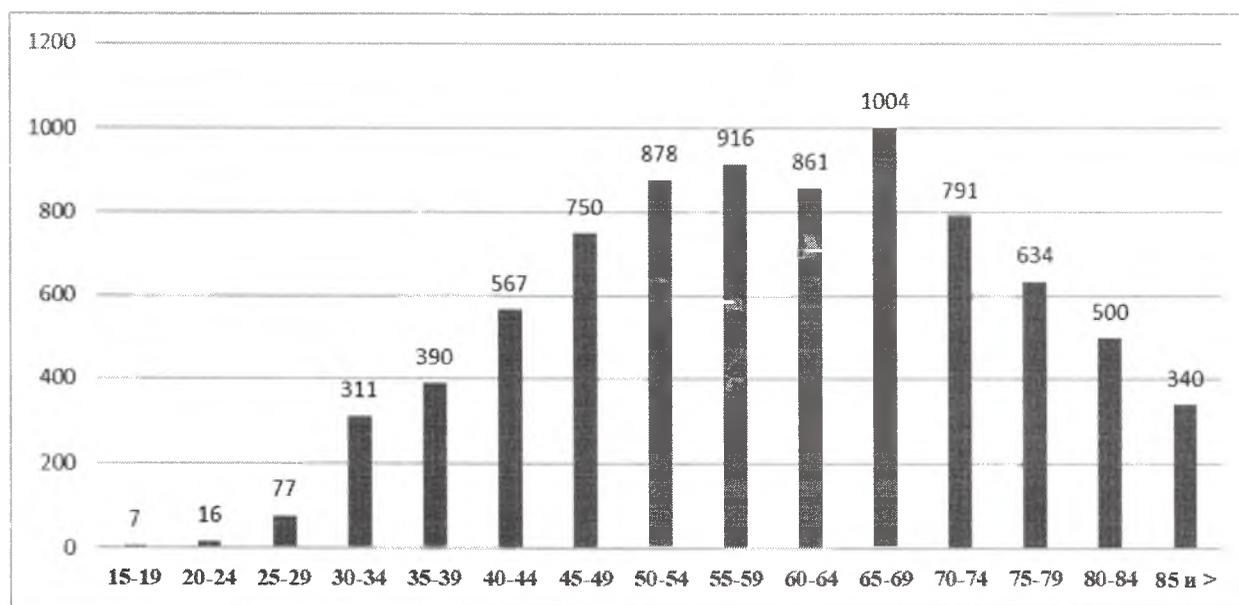


Рис. 1. Количество пациенток Республиканского онкологического диспансера с диагнозом ракомолочной железы в зависимости от их возраста за период 1991–2021 гг.

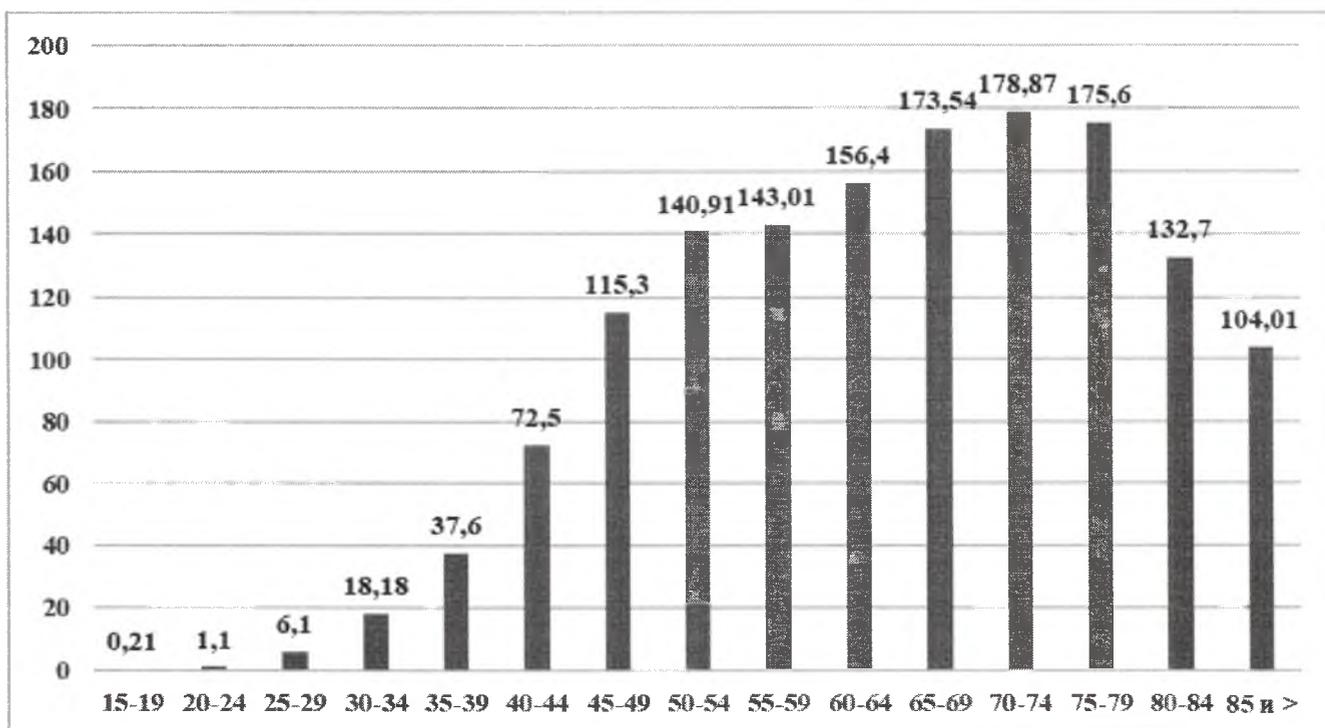


Рис. 2. Динамика изменения среднего возраста пациенток с раком молочной железы за 1991–2021 гг.

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости РМЖ 1991–2015 гг.

Интервалы	Число случаев абсолютное (и относительное)	Доверительный интервал	«Грубый» показатель на 100 тыс. жен. населения	Доверительный интервал	Стандартизованный показатель	Доверительный интервал
1991-1995 гг.	900 (14,7%)	157,1-184,9	50,9	41,2-56,0	38,0	30,5-43,4
1996-2000 гг.	1100 (18,0%)	198,5-229,4	61,1	51,7-68,0	43,5	35,8-49,6
2001-2005 гг.	1230 (20,2%)	198,5-229,4	66,0	51,7-68,0	43,8	35,8-49,6
2006-2010 гг.	1300 (21,3%)	219,7-251,4	69,4	55,1-71,6	44,1	35,7-49,2
2011-2015 гг.	1573 (25,8%)	289,4-325,4	82,9	60,7-77,4	54,0	37,3-51,1
2016-2021 гг.	1929 (24,01%)	298,3-330	85,65	62,22-57,32	52,57	38,99-59,2
	Увел. в 1,63 раза		Увел. в 1,68 раза		Увел. в 1,38 раза	

ГЛАВА 3. Онкоэпидемиологическая характеристика смертности от рака молочной железы в РСО-Алания в 2007-2021 гг.

3.1. Смертность от рака молочной железы в РСО-Алании у женщин репродуктивного возраста в РСО-Алания.

При анализе смертности от РМЖ за анализируемый период было выявлено, что из 8032 зарегистрированных пациентов 52,97% из них (4255 человек) умерли (рис. 3)

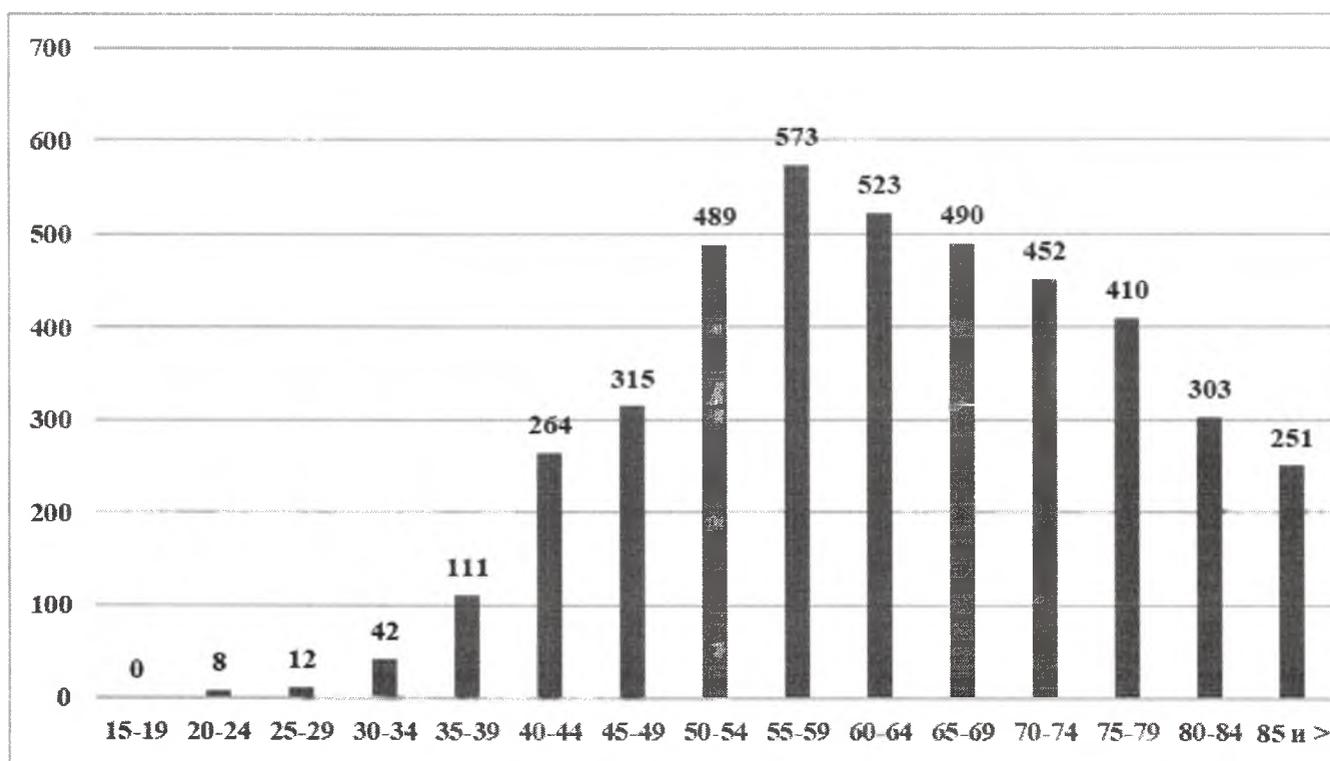


Рис. 3. Распределение умерших от рака молочной железы за 1991–2021 гг.

Средний возраст умерших в 1991 г. составил 62,9 лет, в 2021 г.— 64,41 лет, что соответствует общей тенденции к смещению больных РМЖ в более старшую возрастную категорию. Кумулятивный риск умереть до 75 лет — 0,4% и 0,5% соответственно. При этом в репродуктивном возрасте (от 15 до 49 лет) от РМЖ умерло 15,1% больных (643 человек), а в возрасте от 50 лет и старше — 84,9% больных (3612

человек). В трудоспособном возрасте (15–54 лет) — 1578 (37,08%) и пенсионном (55 лет и старше) — 2677 (62,9%). До 30 лет — 104 (2,4%), 30–49 лет — 679 (15,9%), 50–69 лет — 2130 (50,5%), 70 лет и старше — 1342 (31,5%). Максимальные показатели смертности зафиксированы в возрастной группе 55–59 лет (16,2%, или 690 человек) и в группе 60–64 лет (10,9%, или 464 человека). Расчетный кумулятивный риск смертности до 75 лет составил 0,4% в 1991 г. и 0,5% в 2021 г. Расчетный индекс достоверности учета (результат отношения показателей смертности и заболеваемости) при этом составляет в РСО-Алания 0,59, в России — 0,4, в Европе и США — по 0,2%, а в ЮАР — 0,5 [6].

Динамика изменения «грубого» показателя смертности от РМЖ в зависимости от возраста больных в Республике представлена на рисунке 4.

Согласно представленным на рисунке 4 данным, средние показатели смертности женщин репродуктивного возраста от РМЖ составили 14,79 случаев на 100 тыс. женского населения, а в возрастной группе от 50 лет и старше — 116,42 случаев на 100 тыс. женского населения. Пик смертности отмечен в возрастной группе 75–79 лет и составил 127,01 случаев на 100 тыс. женского населения (13,20%).

Абсолютное число смертей от РМЖ увеличилось за анализируемый период в 1,27 раз, при этом «грубый» показатель смертности составил 36,8 случаев, а стандартизированный показатель — 17,8 случаев.

Для более достоверных результатов были дополнительно проанализированы усредненные 5-летние «грубые» и стандартизированные показатели смертности (таблица 2). Согласно представленным в табл. 2 данным, «грубый» показатель смертности от РМЖ в РСО-Алания за 2016–2021 относительно аналогичного показателя за 1991–1995 гг. вырос в 1,07 раз, а стандартизованного показателя — в 1,005 раз.

Годы	Абсолютное число	Доверительный интервал	«Грубый» показатель на 100 тыс. жен. населения	Доверительный интервал	Стандартный показатель	Доверительный интервал
1991-1995 гг.	659(18,41%)	113,9-137,7	37,7	29,3-42,1	18,5	12,1-20,9
1996-2000 гг.	686(19,16%)	127,7-152,7	39,2	32,6-45,8	19,0	14,4-23,6
2001-2005 гг.	735(20,53%)	127,5-152,0	37,4	31,2-43,9	18,3	13,8-22,7
2006-2010 гг.	738(20,61%)	140,4-166,0	41,2	34,5-47,8	19,2	14,6-23,7
2011-2015 гг.	762(21,28%)	139,4-164,6	40,5	33,5-46,4	18,6	14,2-23,1
2016-2021 гг.	644(15,1)	176,6-210,4	39,2	37,2-46,7	19,2	15,1-24,6
	Увел. в 1,02 раза		Увел. в 1,03 раза		Увел. в 1,03 раза	

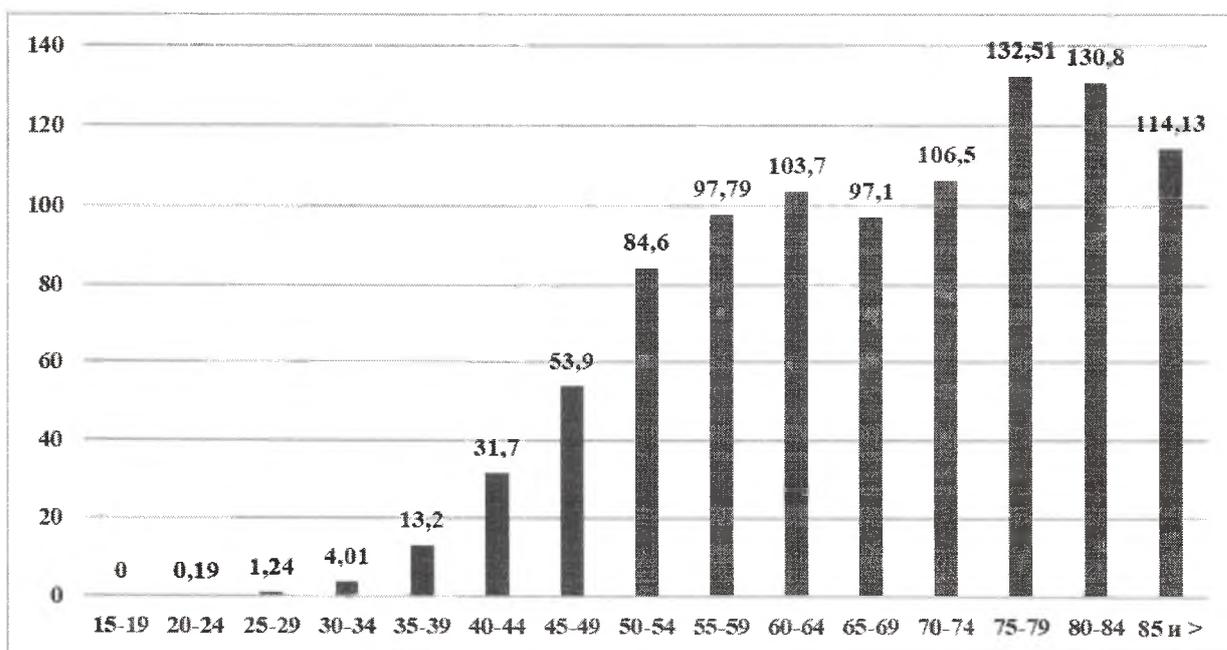


Рис. 4. Динамика изменения «грубого» показателя смертности от рака молочной железы за 1991–2021 гг.

Исходя из выявленной динамики, к 2039 году смертность от РМЖ может составить 43,6 и 18,7 случаев на 100 тыс. женского населения соответственно. Дополнительно проанализировали показатели по выявлению случаев РМЖ и оказанию больным специализированной онкологической помощи (табл. 3).

Исходя из представленных в табл. 3 данных, «грубый» показатель по числу больных, взятых на учет, в РСО-Алания в 1991 г. составил 48,6, а в 2021 г. в РСО-Алания, СКФО и в РФ соответственно составил 85,1, 58,43 и 84,79. Стандартизированный показатель по числу больных, взятых на учет, в РСО-Алания в 1991 г. составил 38,6, а в 2021 г. в РСО-Алания, СКФО и в РФ — 66,9, 25,1 и 36,6 соответственно. Необходимо отметить, что, несмотря на значительное увеличение показателя активного выявления больных в РСО-Алания за анализируемый период (12,1% в 1991 г. и 21,8% в 2021 г.), данный показатель остается ниже аналогичного показателя по СКФО и по РФ в целом. В то же время, уровень подтвержденности диагноза по морфологическим показателям в РСО-Алания выше относительно аналогичного показателя по СКФО и по РФ в целом и составляет 100%.

Из положительных тенденций в РСО-Алания необходимо отметить, что за анализируемый период увеличилась выявляемость РМЖ на I–II и IV стадиях заболевания, при этом данные показатели выше, чем аналогичные показатели по СКФО и немного уступают показателям в целом по РФ. В то же время, уровень выявляемости РМЖ на III стадии за анализируемый период снизился на 4,1% (в 1,37 раза) и по состоянию на 2021 г. является ниже аналогичного показателя по СКФО и по РФ соответственно на 8,7% (в 1,39 раз) и 24,9% (в 5,4 раз). Подобные различия в выявлении РМЖ на разных стадиях заболеваний свидетельствуют, вероятно, о недостаточной объективности данных маммографического скрининга, что может являться результатом неоднозначности классификации и

идентификации опухолей на различных их стадиях и, как следствие, искажении статистических данных [8– 10].

Снижение летальности от РМЖ в РСО-Алания за 2021 г. относительно 1991 г. составило 6%, но все еще остается выше аналогичного показателя по СКФО и по РФ соответственно на 5,9% и 7,1%.

За анализируемый период в РСО-Алания значительно возросло число больных, состоящих на учете на конец отчетного года на 100 тыс. населения по заболеваемости РМЖ (в 2,1 раз), что превысило аналогичный показатель по СКФО в 3,8 раз, а по РФ — в 4,9 раз. Уровень женщин с РМЖ, состоящих на диспансерном учете в Республике на протяжении 5 лет и более, за анализируемый период увеличился на 8,2% (в 1,14 раз), и по состоянию на 2021 г. соответствовал аналогичному показателю по РФ в целом, а по СКФО превысил анализируемый показатель на 1,5% (в 1,01 раз).

Согласно данным Канцер-регистра, из 1680 выявленных больных с РМЖ в РСО-Алания в течение первого года после постановки диагноза умерло 658 человек (39,17% от всей массы больных). Прожило 2–4 года после выявления РМЖ 615 больных (36,61%), 5 лет — 118 человек (7,02%), от 6 до 10 лет — 239 больных (36,61%), а более 10 лет — всего 50 человек (2,98%). В целом 5 лет и более прожили 24,23% больных (407 человек). При этом, согласно нашим данным (анализ Канцер-регистра), из 1680 больных РМЖ до одного года после диагностирования РМЖ прожили 658 человек (39,17%), от 2 до 4 лет — 615 (36,61%), ровно 5 лет — 118 (7,02%), от 6 до 10 лет — 239 (14,23%) и более 10 лет — 50 (2,98%). В целом, пять лет и более прожили 407 (24,23%) больных.

Оценка состояния специализированной онкологической помощи при раке молочной железы в республике Северная Осетия-Алания до и в период пандемии COVID-19. Разработка программы ранней диагностики рака молочной железы условиях пандемии Covid-19

Характеристика показателей выявления и оказания онкологической помощи при раке молочной железы в РСО-Алания, СКФО и РФ в абсолютных показателях за 1991–2021 гг.

При анализе одногодичной летальности в Республике очевидно снижение данного показателя по состоянию на 2021 г. по сравнению с 1991 г. на 6% (в 1,76 раз), что соответствует аналогичному показателю по СКФО и на 7,1% (в 2,05 раз) больше показателя по РФ в целом по состоянию на 2021 г.

Число больных Республики, прошедших полностью курс специального лечения, в 2021 г. снизилось по сравнению с 1991 г. на 0,9%, превышает аналогичный показатель по СКФО (на 4,9%) и сопоставимо с аналогичным показателем по РФ. При этом количество больных в РСО-Алания, прошедших только хирургическое лечение, в 2021 г. относительно 1991 г. снизилось на 2,3%, и увеличилось относительно аналогичного показателя за 2021 г. по СКФО и по РФ в целом на 25,8% и 37,0% (в 5,9 раз и 8,1 раз) соответственно. В то же время, количество больных в РСО-Алания, прошедших комбинированное или комплексное лечение, в 2021 г. относительно 1991 г. увеличилось на 0,9% (в 1 раз), а относительно показателей по СКФО и по РФ в целом снизился на 5,9% (в 1,06 раза) и на 22,8% (в 1,32 раз) соответственно.

Таблица 3. Характеристика показателей выявления и оказания онкологической помощи при раке молочной железы в РСО-Алания, СКФО и РФ в абсолютных показателях за 1991–2021 гг.

Показатель	РСО-Алания		СКФО	РФ
	1991 г.	2021 г.	2021 г.	2021 г.
Взято на учет	174	538	1220	2141
Активно выявлено, %	12,1	26,4	31,7	48,3
Диагноз подтвержден морфологически, %	100	100	100	100
I-II стадия	59,2	66,1	56,7	64,3

III стадия	30,5	26,4	21,8	5,6
IV стадия	10,3	7,5	21,5	32,1
Летальность на 1 году,%	13,8	7,8	7,9	6,7
Состоит на учете на конец отчетного года на 100тыс.населения	165,5	351,3	645,1	826
Находится на диспансерномучете 5 лет и более,%	55,1	63,3	55,7	63,1
Одногодичная летальность,%	7,0	6,06	5,5	4,3
Больные, прошедшие курсспециального лечения,%	66,1	65,2	61,2	66,5
Больные, прошедшие толькохирургическое лечение,%	5,2	2,9	31	42,2
Больные, прошедшие комбинированное или комплексное лечение,%	93,0	93,9	87,1	70,2

ВЫВОДЫ

Исходя из выполненного исследования, необходимо заключить, что заболеваемость раком молочной железы в республике Северная Осетия — Алания не только находится на высоком уровне, но и продолжает расти. При этом активная выявляемость данного заболевания остается на недостаточно высоком уровне, что усугубляет сложность терапии и снижает ее эффективность. Согласно данным Канцер-регистра, выживаемость больных в течение 5 и более лет после диагностики заболевания достаточно низкая и составляет всего 24,23% больных. Все это определяет в качестве рекомендаций по совершенствованию оказания онкологической помощи женщинам с раком молочной железы предложить организацию в Республике организованного периодического массового маммографического осмотра женского населения в возрасте от 35 лет и старше (группа риска по раку молочной железы) для раннего выявления заболевания и предраковых состояний, что позволит увеличить

активное выявление заболевания на его ранних стадиях и, соответственно, увеличить эффективность онкологической помощи и, в конечном итоге, продолжительность жизни больных. При этом для обеспечения массовости проводимых осмотров необходимо организовать активную пропагандистскую деятельность среди населения по убеждению в прохождении регулярных осмотров. Также, для увеличения точности диагностики, целесообразно рекомендовать к использованию в проведении диагностическим мероприятий современных, высокоэффективных методов, к которым относятся: ультразвуковая диагностика, маммография с прицельной биопсией, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография. Дополнительно рекомендовано организовать обучение врачей-онкологов пользованию перечисленной аппаратурой и увеличение онкологической настороженности врачей общей лечебной практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blandino G. Cancer at the time of the COVID-19 hurricane. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Apr 29;39(1):74. doi: 10.1186/s13046-020-01575-1. PMID: 32349775; PMCID: PMC7189172.
2. Давыдов М.И., Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 году //Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН-2015.
3. Евченко Е., Рак груди: статистика и новые подходы к лечению. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 15.10.2020. medportal.ru.
4. Злокачественные новообразования в России в 2015г (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.2017,с 249.
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)— М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — 2021. — 252 с.
6. Мерабишвили В.М., Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам:заболеваемость, смертность, выживаемость.) Вопросы онкологии— 2011-Т.57-№ 5,-С.609–615.

7. Мерабишвили В.М., Методологические аспекты анализа деятельности онкологической службы на основе новых разработок информационных технологий. Вопросы онкологии, Т. 58, № 2 С. 171–178.
8. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королева Н.И., Завалишина Л.Э. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациентов с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 г. Современная онкология.-2016, Т. 18, № 3, С. 3–10.Репринт.
9. Рак молочной железы / Всемирная организация здравоохранения. 26.03.2021. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
10. Семиглазов В.Ф., Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. Вопросы онкологии, 2012, Т. 58, № 2, С. 148–152.
11. Ferlay J., Soerjomataram L., Dikshit R., Eser S. Cancer incidence and mortality Worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2014//international Journal of Cancer-2014-.Vol.149(3)/-P.252
12. Jemal A., Bray F., Center M.M., Global cancer statistics // CA Cancer J/ Clin.2011,-Vol.61 (2). P. 69–90.
13. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, Ghinai I, Jarashow MC, Lo J, McPherson TD, Rudman S, Scott S, Hall AJ, Fry AM, Rolfes MA. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Mar 6;69(9):245-246. doi: 10.15585/mmwr.mm6909e1. PMID: 32134909; PMCID: PMC7367094.
14. Palka-Kotlowska M, Custodio-Cabello S, Oliveros-Acebes E, Khosravi-Shahi P, Cabezón-Gutierrez L. Review of risk of COVID-19 in cancer patients and their cohabitants. Int J Infect Dis. 2021 Apr;105:15-20. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.072. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33556611; PMCID: PMC7863756.
15. Cairns A, Jones VM, Cronin K, Yocobozzi M, Howard C, Lesko N, Chiba A, Howard-McNatt M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer

- Screening and Operative Treatment. *Am Surg.* 2022 Jun;88(6):1051-1053. doi: 10.1177/00031348221087920. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417262; PMCID: PMC9014363.
- 16.Kara H, Arikan AE, Dulgeroglu O, Tutar B, Tokat F, Uras C. Has the COVID-19 Pandemic Affected Breast Cancer Stage and Surgical Volume? *Front Surg.* 2022 Feb 7;9:811108. doi: 10.3389/fsurg.2022.811108. PMID: 35198597; PMCID: PMC8859320.
- 17.Jung HN, Shin JH, Han BK, Ko EY, Cho EY. Are the imaging features of the pleomorphic variant of invasive lobular carcinoma different from classic ILC of the breast? *Breast.* 2013 Jun;22(3):324-9. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.016. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22901443.
- 18.Mansfield SA, Abdel-Rasoul M, Terando AM, Agnese DM. Timing of Breast Cancer Surgery-How Much Does It Matter? *Breast J.* 2017 Jul;23(4):444-451. doi: 10.1111/tbj.12758. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28117507.
- 19.Minami CA, Kantor O, Weiss A, Nakhlis F, King TA, Mittendorf EA. Association Between Time to Operation and Pathologic Stage in Ductal Carcinoma in Situ and Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Am Coll Surg.* 2020 Oct;231(4):434-447.e2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.06.021. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771654; PMCID: PMC7409804.
- 20.Tonneson JE, Hoskin TL, Day CN, Durgan DM, Dilaveri CA, Boughey JC. Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management. *Ann Surg Oncol.* 2022 Apr;29(4):2231-2239. doi: 10.1245/s10434-021-11088-6. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34812981; PMCID: PMC8609838.
- 21.Yoshimoto N, Yanagi A, Takayama S, Sakamoto M, Tomoda K, Ishikawa K, Takura K, Kawate A, Takayama S, Yamashita M, Yamamoto S, Yokoyama K, Kani H. Timing and Duration of Axillary Lymph Node Swelling After

- COVID-19 Vaccination: Japanese Case Report and Literature Review. In *Vivo*. 2022 May-Jun;36(3):1333-1336. doi: 10.21873/invivo.12834. PMID: 35478125.
- 22.Lim J, Lee SA, Khil EK, Byeon SJ, Kang HJ, Choi JA. COVID-19 vaccine-related axillary lymphadenopathy in breast cancer patients: Case series with a review of literature. *Semin Oncol*. 2021 Aug-Dec;48(4-6):283-291. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.10.002. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34836672; PMCID: PMC8547943.
- 23.Allali S, Servois V, Beddok A, Fourquet A, Kirova Y. Can we treat with radiation breast cancer patients with covid-19 infection? Results from a prospective study. *Cancer Radiother*. 2022 Feb 4:S1278-3218(22)00028-2. doi: 10.1016/j.canrad.2021.10.011. Epub ahead of print. PMID: 35165016; PMCID: PMC8813549.
- 24.Faulkner HR, Coopey SB, Liao EC, Specht M, Smith BL, Colwell AS. The safety of performing breast reconstruction during the COVID-19 pandemic. *Breast Cancer*. 2022 Mar;29(2):242-246. doi: 10.1007/s12282-021-01304-2. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652688; PMCID: PMC8517296.
- 25.Yildiz F, Oksuzoglu B. Teleoncology or telemedicine for oncology patients during the COVID-19 pandemic: the new normal for breast cancer survivors? *Future Oncol*. 2020 Oct;16(28):2191-2195. doi: 10.2217/fon-2020-0714. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857603; PMCID: PMC7462125.
- 26.Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):400-402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113509; PMCID: PMC7158903.
- 27.Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Jun;150:102972. doi:

- 10.1016/j.critrevonc.2020.102972. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32344317; PMCID: PMC7174983.
28. Aznab M, Eskandari Roozbahani N, Moazen H. Clinical Characteristics and Risk Factors of COVID-19 in 60 Adult Cancer Patients. *Clin Med Insights Oncol.* 2022 Jan 28;16:11795549221074168. doi: 10.1177/11795549221074168. PMID: 35110966; PMCID: PMC8801664.
29. Várnai C, Palles C, Arnold R, Curley HM, Purshouse K, Cheng VWT, Booth S, Campton NA, Collins GP, Hughes DJ, Kulasekararaj AG, Lee AJX, Olsson-Brown AC, Sharma-Oates A, Van Hemelrijck M, Lee LYW, Kerr R, Middleton G, Cazier JB; UKCCMP Team. Mortality Among Adults With Cancer Undergoing Chemotherapy or Immunotherapy and Infected With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5(2):e220130. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0130. PMID: 35188551; PMCID: PMC8861846.
30. Cadili L, DeGirolamo K, Ma CS, Chen L, McKevitt E, Pao JS, Dingee C, Bazzarelli A, Warburton R. The Breast Cancer Patient Experience of Telemedicine During COVID-19. *Ann Surg Oncol.* 2022 Apr;29(4):2244-2252. doi: 10.1245/s10434-021-11103-w. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34820744; PMCID: PMC8612720.
31. Lowry KP, Bissell MCS, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Alsheik N, Macarol T, Bowles EJA, Buist DSM, Tosteson ANA, Henderson L, Herschorn SD, Wernli KJ, Weaver DL, Stout NK, Sprague BL. Breast Biopsy Recommendations and Breast Cancers Diagnosed during the COVID-19 Pandemic. *Radiology.* 2022 May;303(2):287-294. doi: 10.1148/radiol.2021211808. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34665032; PMCID: PMC8544262.
32. Borsky K, Shah K, Cunnick G, Tsang-Wright F. Pattern of breast cancer presentation during the COVID-19 pandemic: results from a cohort study in

- the UK. *Future Oncol.* 2022 Feb;18(4):437-443. doi: 10.2217/fon-2021-0970. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35018787; PMCID: PMC8763213.
33. Nowikiewicz T, Szymankiewicz M, Drzewiecka M, Głowacka-Mrotek I, Tarkowska M, Nowikiewicz M, Zegarski W. Did the COVID-19 Pandemic Truly Adversely Affect Disease Progress and Therapeutic Options in Breast Cancer Patients? A Single-Centre Analysis. *J Clin Med.* 2022 Feb 15;11(4):1014. doi: 10.3390/jcm11041014. PMID: 35207286; PMCID: PMC8879378.
34. Gathani T, Clayton G, MacInnes E, Horgan K. The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *Br J Cancer.* 2021 Feb;124(4):710-712. doi: 10.1038/s41416-020-01182-z. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33250510; PMCID: PMC7884714.
35. Asghar MS, Yasmin F, Babar MS, Bin Zafar MD, Ismail Shah SM, Tahir MJ. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients and their hospital course during the COVID-19 pandemic in a developing country. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Feb;74:103284. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103284. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35127069; PMCID: PMC8800933.
36. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan HQ, Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu SY, Zhao JP, Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):894-901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32224151; PMCID: PMC7270947.