

УДК 314.48

DOI 10.24411/2312-2935-2019-10027

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРИ ВНЕДРЕНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В. Зеленова, С.А. Стерликов, В.И. Стародубов, С.И. Абрамов

ФГБУ «Центральный научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение: для определения целесообразности и приоритета внедрения новых технологий лечения злокачественных новообразований целесообразно создание инструмента оценки влияния внедрения новых технологий лечения онкологических заболеваний на достижение целевых показателей деятельности системы оказания онкологической помощи населению.

Цель: создание универсального клинико-эпидемиологического симулятора прогноза показателей работы службы, таких как смертность от ЗНО, летальность на первом году после постановки диагноза, накопление контингентов ранних стадий злокачественных новообразований, удельный вес пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более.

Материалы и методы: использованы официальные статистические данные по формам №7 и С51, а также результаты рандомизированных клинических испытаний. Разработан алгоритм, позволяющий моделировать число сохранённых в результате применения новых технологий лечения жизней, и их влияние на показатели онкологической помощи населению (на примере рака молочной железы).

Результат: создание симулятора позволяющего оценить изменения показателей работы службы на федеральном и региональном уровне при внедрении инновационных методов лечения на примере раннего и метастатического рака молочной железы.

Выводы: использование стратегии, которая внедрена в симулятор, позволит в течение пяти лет сохранить около 1340 жизней пациентов с раком молочной железы. Это окажет несущественное влияние на эпидемиологические показатели по всем злокачественным новообразованиям, но позволит более ощутимо снизить смертность женщин от опухолей молочной железы. Целесообразно применение сходных подходов для определения возможного влияния внедрения новых стратегий лечения онкологических заболеваний на показатели деятельности онкологической службы.

Ключевые слова: онкологическая служба, ключевые показатели работы, рак молочной железы, общая выживаемость, контингенты накопления, летальность.

THE RESULTS OF MODELING THE PERFORMANCE OF CANCER SERVICE IN THE IMPLEMENTATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES FOR THE TREATMENT OF BREAST CANCER.

Zelenova O.V., Sterlikov S.A., Starodubov V.I., Abramov S.I.

FGBU «Federal Institute of Health Organization and Informatics» Ministry of The Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Introduction: to determine the feasibility and priority of the introduction of new technologies for the treatment of malignant tumors, it is advisable to create a tool to assess the impact of the introduction of new technologies for the treatment of cancer on the achievement of the targets of the system of cancer care.

Objective: to create of a universal clinical and epidemiological simulator of prognosis of service performance indicators, such as mortality in the first year after diagnosis, accumulation of contingents of early stages of malignant tumors, five-year life expectancy of patients with malignant tumors and overall survival.

Materials and methods: Federal statistical data on forms 7 and C51, as well as various randomized clinical trials.

Result: creation of a simulator allows evaluating changes in the performance of the service at the Federal and regional level with the introduction of innovative methods of treatment for early and metastatic breast cancer.

Conclusions: using the strategy, which is implemented in the simulator, will allow for five years to save about 1340 lives of patients with breast cancer. This will have an insignificant impact on the epidemiological indicators for all malignant tumors, but will allow a more tangible reduction in the mortality of women from breast tumors. It is advisable to use similar approaches to determine the possible impact of the introduction of new strategies for the treatment of cancer on the performance of the cancer service.

Key words: clinical and epidemiological simulator, key performance indicators, breast cancer, overall survival, accumulation contingents, mortality.

Введение. Показатели деятельности онкологической службы находятся в зоне персональной ответственности главных внештатных специалистов по онкологии и под контролем Правительства Российской Федерации. Государственная программа Развитие Здравоохранения 2020 определяла достижение основных показателей деятельности онкологической службы как стратегические приоритеты государственной политики в области здравоохранения. Снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных (до 185 случаев на 100 тыс. населения) – ключевой показатель. Удельный вес пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более; доля злокачественных новообразований, выявленных на ранних стадиях (I-II стадии); показатель одногодичной

летальности пациентов с ЗНО определены для каждого субъекта федерации до 2024 по национальной программе Здравоохранение 2024 [1].

Внедрение инновационных диагностических и лечебных технологий для ЗНО требует существенных затрат и, как следствие, возможность прогнозирования изменений эпидемиологических показателей. Математических моделей или клинико-эпидемиологических симуляторов для достижения этой задачи, в настоящее время не существует.

Научная гипотеза данного исследования состояла в следующем: совместить данные государственной статистики по ЗНО и изменение показателей выживаемости по инновационным лекарственным технологиям из рандомизированных клинических исследований, которые найдены в открытых источниках информации. В качестве первой модели взята самая распространенная ЗНО у женщин – рак молочной железы и одна из самых сложных форм для лечения – HER2+ рак молочной железы, требующий специальной диагностики на наличие положительного рецепторного статуса опухоли, что позволяет применять моноклональные антитела направленного действия для специализированной терапии. Целью данной работы является определение потенциального вклада внедрения новых технологий лечения HER2+ РМЖ в основные показатели, характеризующие деятельность системы организации онкологической помощи населению.

Материалы и методы. Источником информации о числе пациентов, взятых на диспансерный учёт по поводу ЗНО и РМЖ, в том числе – по стадиям наблюдения была форма № 7 Федерального статистического наблюдения «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2016 год. Источником информации о численности контингентов, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу ЗНО (в том числе – РМЖ), в том числе – состоящих на учёте 5 лет и более, числе снятых с диспансерного учёта в связи со смертью от ЗНО (в том числе – РМЖ) была эта же форма за 2017 год. Источником сведений о смертности от ЗНО (в том числе – от злокачественных новообразований грудной железы) была форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2015, 2016 и 2017 годы. Проведен анализ данных литературных источников в PubMed с использованием ключевых слов: ранний рак молочной железы, неoadъювантное лечение, адъювантное лечение, химиотерапия. Выбраны рандомизированные клинические исследования (далее - РКИ), которые содержат достоверные данные по клинической

эффективности таргетных препаратов для лечения HER2 + позитивного РМЖ в сопоставлении с химиотерапией и /или в комбинации с предшествующей линией таргетной терапии, таким образом, кривые выживаемости, включенные в модель, взяты из следующих РКИ: NEOSPHERE, TRYPHAENA, CLEOPATRA, EMILIA. [2, 3, 4,5]

На основании клинических данных, определена доля HER2 + РМЖ, которая составила 15,4%. Её определяли по результатам исследования, приведенного в публикации [6]. Результаты были нами дополнительно обработаны нижеследующим образом: из таблицы, в которой содержатся результаты тестирования пациентов с РМЖ на наличие HER2+ мутации, были удалены (с отклонениями доли HER2+ РМЖ от среднего значения на 20% и более) и проведена фильтрация. Полученное значение составило 15,4% (95% доверительный интервал 15,1%–15,8%).

Основные допущения, которые мы использовали для создания модели: различия статистических показателей при внедрения новой Стратегии лечения HER2+ РМЖ определяются различиями летальности пациентов с РМЖ в условиях внедрения новых технологий и при применении существующих (или близких к существующим) технологий. Для определения таких различий использовали методы математического моделирования, основанные на анализе кривых выживаемости пациентов, получающих лечение в рамках новой стратегии лечения HER2+ РМЖ (далее – Стратегия) и при применении существующих методов его лечения (далее – Контроль Стратегии).

Еще одно ключевое допущение – накопление контингентов пациентов, в модели мы не используем уже имеющиеся контингенты накопления, а моделируем воздействие, на них новой Стратегии начиная с 2017 года, т.е. когда начинают накапливаться контингенты пациентов с сохранёнными жизнями. Предполагается, что накопленные таким образом контингенты будут сохраняться на протяжении всего периода.

Выбор технологий лечения РМЖ осуществлялся на основе действующих клинических рекомендаций международных сообществ онкологов, таких как ASCO, ESMO, NCCN, российского общества онкологов (РОА) и российского общества клинических онкологов (РУССКО). Согласно международному консенсусу по лечению раннего рака молочной железы в 2017 году, неоадьювантное лечение, которое показано более чем 66% пациентов, ставит перед собой следующие задачи: раннюю оценку эффективности схемы лечения, ограничение краев опухоли, уменьшение её размеров, возможность проведение

органосохранной операции; переведение опухоли из неоперабельного состояния в опухоль, подлежащую хирургическому лечению и использование остаточной опухоли в качестве прогностического маркера для подбора персонализированной терапии [7,8]. В качестве общепринятого варианта лечения при HER+2 позитивном РМЖ рекомендована двойная анти-HER+2 терапия МНН Пертузумаб, Торговое наименование (далее - ТН) - Перьета, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 420 мг/14 мл, производитель Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария и МНН Трастузумаб, ТН-Герцептин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг, 440 мг, 600 мг.–производитель Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария в комбинации с химиотерапией (ХТ) [7, 9].

ХТ, которая использовалась в РКИ, состояла из монотерапии Доцетаксомом в режиме 75 мг/м² каждые 3 недели или комбинацией FEC. Комбинация FEC: 5-Фторурацил 500 мг/м², Доксорубин 60 мг/м² в 1 день, Циклофосфамид 50 мг/м² в первый день. Описание всех лекарственных препаратов, используемых в статье, соответствует государственному реестру лекарственных средств, актуальная ссылка 01.03.2019. (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>) [9].

Таким образом, в симуляторе заложена стратегия предоперационной терапия Пертузумаб + Трастузумаб в комбинации с ХТ, с оперативным лечением и дальнейшей послеоперационной терапией схемой Пертузумаб+Трастузумаб в комбинации с ХТ, выявленных на II-III стадиях. В случае, когда неoadъювантное лечение не проводилось или было не показано, в симуляторе использовалась стратегия адъювантного лечения схемой Пертузумаб+Трастузумаб в комбинации с ХТ (FEC) плюс Доцетаксел 75 мг/м² в первый день, каждые 28 дней - 3 цикла), или Карбоплатин. Данные схемы и препараты рекомендуются к применению у пациентов с РМЖ, выявленных на II-III стадиях [11].

Следующим этапом создания симулятора стало внедрение технологии для лечения пациентов РМЖ после рецидива, пролеченных по технологиям неoadъювантного или адъювантного подхода схемами терапии тарстузумабом с ПХТ, которым показана 1 линия терапии схемой МНН пертузумаб в комбинации с ХТ.

И четвертым блоком симулятора является внедрение лечения HER2+ РМЖ у пациентов, выявленных на IV стадии, Трастузумабом эмтанзином, ТН – Кадсила, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 100 мг, 160 мг, производитель Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария [10].

Для простоты программирования представленные стратегии обозначены нами как Стратегия «А», «Б», «В» и «Г».

В качестве Контроля Стратегии рассматривали:

- оперативное лечение и химиотерапия с использованием трастузумаба (далее – Контроль «АБ»), применяемая у пациентов с РМЖ II-III стадий;
- химиотерапия при неудаче лечения (прогрессирование или рецидиве) на Контроле «АБ» (Контроль «В») [11];
- химиотерапия (Лопатиниб 1250мг (дни 1-21) + Капецитабин 2,0 г/м² (дни 1-14)), применяемая у пациентов с HER2+ РМЖ, выявленных в IV стадии и после неудачи на Контроль «Г» [12].

Кривые выживаемости при применении технологий, составляющих Стратегию и Контроль Стратегии, вместе с источниками их получения, приведены в таблице 1.

Таблица 1
 Выживаемость пациентов с РМЖ при применении технологий
 в рамках Стратегии и Контроля Стратегии.

Технологии лечения	Выживаемость* пациенток на окончание года, доля					Источник данных
	1	2	3	4	5	
Технология «А»	0,98	0,93	0,91	0,88	0,85	[2]
Технология «Б»	0,98	0,96	0,93	0,91	0,89**	[3]
Технология «В»	0,93	0,80	0,62	0,57	0,50	[4]
Технология «Г»	0,86	0,60	0,43	0,33	0,26	[5]
Контроль «АБ»	0,91	0,63	0,53	0,49	0,43	[10]
Контроль «В»	0,89	0,70	0,54	0,46	0,37	[11]
Контроль «Г»	0,79	0,51	0,36	0,21***	0,1***	[12]

* в рамках технологий «А», «Б», «В», Контроль «АБ», Контроль «В» термин «выживаемость» обозначает отсутствие рецидива или ухудшения, в рамках технологии «Г» и «Контроль «Г» термин означает отсутствие летального исхода.

** данные за 5 лет получены путём аппроксимации линейного тренда

*** данные за 4 и 5 лет смоделированы путём построения логарифмической линии тренда.

Погодовые различия показателя выживаемости определяли годовой коэффициент перехода на следующую ступень технологии / Контроля технологии, либо, для Технологии «Г» или Контроля «Г» - годовой коэффициент летальности, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значения годового коэффициента при переходе на следующую ступень технологии.

Технологии лечения	Годовой коэффициент перехода на следующую ступень технологии (по годам наблюдения)				
	1	2	3	4	5
Технология «А»	0,02	0,06	0,02	0,02	0,04
Технология «Б»	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02
Технология «В»	0,07	0,13	0,18	0,05	0,07
Технология «Г» *	0,14	0,26	0,17	0,10	0,07
Контроль «АБ»	0,09	0,28	0,10	0,04	0,06
Контроль «В»	0,11	0,19	0,16	0,08	0,09
Контроль «Г» *	0,21	0,28	0,15	0,14	0,11

* коэффициент летальности

Движение пациентов в рамках Стратегий показано на схеме (рис. 1).

Подобная схема движения пациентов и формирования показателя летальности применялась и в рамках Контроля Стратегии. В результате получали ожидаемое число пациентов, умерших от рака молочной железы в рамках Стратегии и Контроля Стратегии, и рассчитывали различия между этими показателями. Число сохранённых жизней рассчитывали, как совокупную разницу между числом умерших пациентов при применении Стратегии по сравнению с Контролем стратегии; показатель по годам рассчитывается с нарастающим итогом.

Оценку внедрения Стратегии проводили на примере показателей эпидемиологии и оказания онкологической помощи в 2015, 2016 и 2017 гг. в целом по Российской Федерации. Прогнозируемое число контингентов, состоящих на учёте по поводу ЗНО (в том числе – РМЖ), в том числе – состоящих на учёте 5 лет и более, в 2021 году и прогнозируемое число умерших от ЗНО (в том числе – РМЖ) рассчитывали методом построения линейных трендов.

Прогнозируемое число контингентов при внедрении Стратегии рассчитывали, как прогнозируемое число контингентов, суммированное с числом сохранённых в результате внедрения Стратегии жизней. При данном способе расчёта пренебрегали возможной смертностью пациентов с РМЖ с сохранённой, в результате внедрения Стратегии жизнью, от других причин и выбытием пациентов без постановки на диспансерный учёт в других территориях.

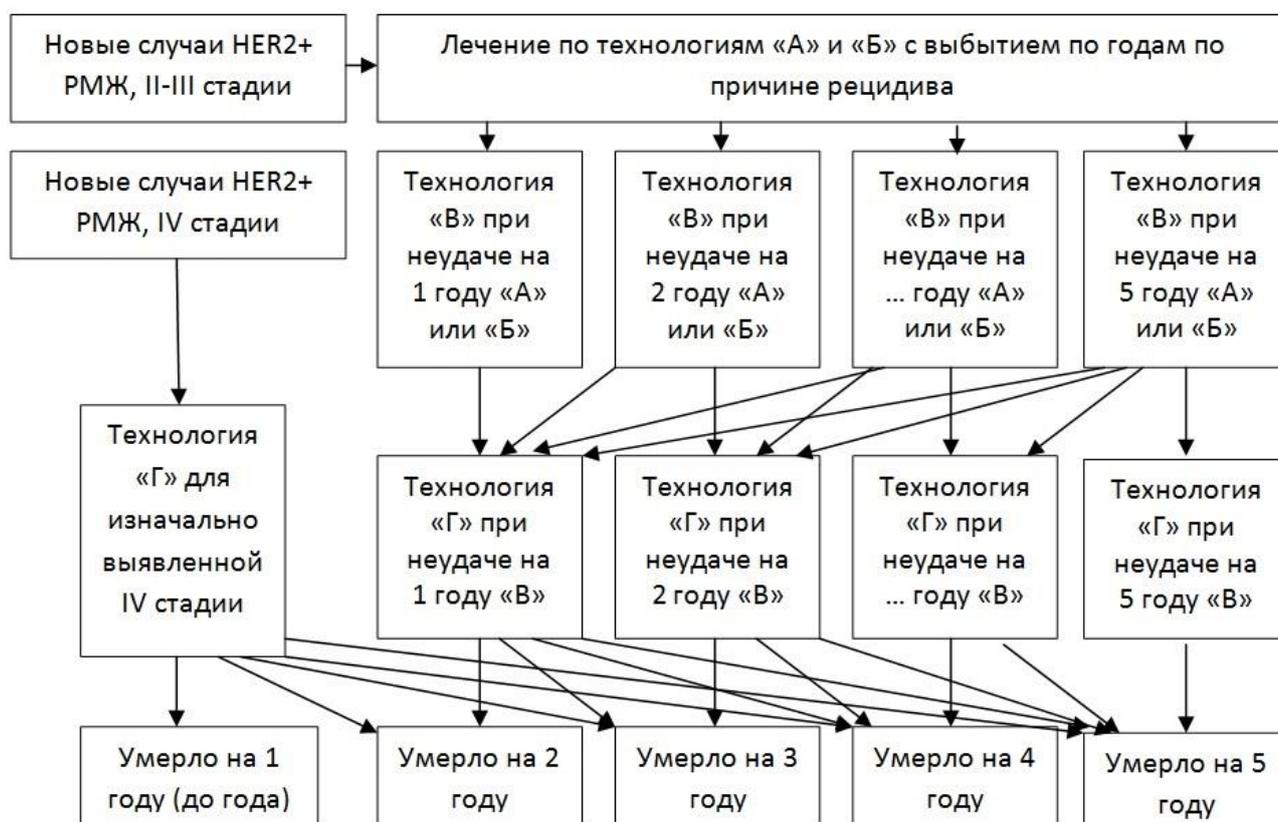


Рисунок 1. Схема движения пациентов с РМЖ по стадиям лечения в рамках Стратегии и формирование показателя летальности.

Ожидаемое снижение одногодичной летальности рассчитывали, как число сохранённых жизней на первом году применения стратегии.

Ожидаемое число пациентов с HER2+ РМЖ, состоящих на учёте 5 лет и более (по состоянию на 2021 год), рассчитывали, как сумму ожидаемого (прогнозируемого методом линейного тренда) числа пациентов, состоящих на учёте 5 лет и более и числа сохранённых

жизней у пациентов РМЖ, если бы они были зарегистрированы для лечения по Стратегии в 2016 году (т.е. для когорты пациентов, зарегистрированных для лечения в рамках Стратегии в 2016 г.).

Ожидаемый удельный вес пациентов ЗНО, состоящих на учёте 5 лет и более, рассчитывали как отношение суммы ожидаемого числа пациентов, состоящих на учёте более пяти лет в 2021 году и ожидаемого числа сохранённых жизней среди пациентов с HER2+ РМЖ, зарегистрированных в 2016 году, к сумме ожидаемой численности контингентов в 2021 году, построенной методом линейного тренда, и числа сохранённых к 2021 году жизней среди всех пациентов с РМЖ, зарегистрированных в период 2016 – 2020 гг.

Ожидаемый показатель смертности от ЗНО рассчитывали умноженное на 100 000 как отношение разницы прогнозируемого числа умерших, полученных методом линейного тренда, и числа сохранённых жизней для каждого года наблюдения, к прогнозируемой методом линейного тренда среднегодовой численности населения.

Ожидаемый показатель смертности женщин от рака молочной железы рассчитывали умноженное на 100 000 как отношение разницы прогнозируемого числа женщин, умерших от рака грудной железы, полученных методом линейного тренда, и числа сохранённых жизней для каждого года наблюдения, к прогнозируемой методом линейного тренда среднегодовой численности женщин.

Результаты. Исходя из ожидаемой заболеваемости РМЖ при постоянной доле пациентов с HER2+ РМЖ, за 5 лет в условиях 100% внедрения Стратегии ожидаемое число пациентов, которых следовало бы подвергнуть лечению в соответствии с технологиями «А», «Б», «В» и «Г» составило бы 40 594 случая, из них по технологиям «А» и «Б» – 36085 случаев, по технологии «В» – 2461 случай, по технологии «Г» – 2047 случаев. Подобный охват лечением приведет к тому, что за 5 лет будет сохранено 1341 жизней. Прогнозируемые эпидемиологические показатели, рассчитанные и представлены в таблице 3. Симулятор позволяет рассчитать ожидаемое число больных РМЖ (по стадиям), ожидаемое число больных HER2+ РМЖ, взятых на лечение, ожидаемое число умерших от HER2+ РМЖ на Стратегии и на Контроле Стратегии и ожидаемое число сохранённых жизней в условиях внедрения Стратегии в 2017 – 2021 гг.

Таблица 3

Прогнозируемые эпидемиологические показатели, рассчитанные при помощи симулятора.

<i>Показатель</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	<i>2021</i>	<i>ИТОГО</i>
Число заболевших РМЖ, I стадия*	18244	19245	20342	21439	18244	19245
Число заболевших РМЖ, II стадия*	30874	31342	31746	32149	30874	31342
Число заболевших РМЖ, III стадия*	15166	15434	15765	16096	15166	15434
Число заболевших РМЖ, IV стадия*	5557	5669	5751	5833	5557	5669
Требуется лечения по технологии «А»	1049	1066	1083	1100	1117	5413
Требуется лечения по технологии «Б»	5942	6038	6134	6231	6327	30673
Требуется лечения по технологии «В»	858	979	1203	1404	1551	5995
Требуется лечения по технологии «Г»	59	180	363	469	615	1687
Умрёт при реализации Стратегии	8	41	108	196	291	644
Умрёт в условиях Контроля Стратегии	20	95	274	587	1010	1985
Число сохранённых жизней	11	55	166	390	718	1341

* в 2017 году приведены фактические значения показателей

Всего за 5-летний период ожидается число впервые выявленных пациентов с РМЖ превысит 210 тыс. человек, из которых HER2+ РМЖ будет у 44844 пациента. Это в рамках Стратегии потребует лечения около 65 тыс. случаев, большая часть из которых получит лечение по технологиям «А» и «Б». При этом в течение 5 лет ожидается сохранение более 1300 жизней.

Для последующих расчётов представляется необходимым учесть тренд роста контингентов пациентов с ЗНО, в том числе, состоящих на учёте 5 лет и более, число умерших от ЗНО (включая умерших от ЗНО грудной железы), а также ожидаемое число накопленных контингентов. Рассчитанные показатели, такие как ожидаемое число контингентов с ЗНО, в том числе – состоящих на учёте более 5 лет и более, ожидаемое число умерших от ЗНО (включая от ЗНО грудной железы), ожидаемое число накопленных контингентов ЗНО и РМЖ при реализации Стратегии, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Прогнозируемые показатели деятельности онкологической службы.

<i>Показатель</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>	<i>2019</i>	<i>2020</i>	<i>2021</i>
<i>Прогнозируемые значения показателей без внедрения Стратегии</i>					
Число контингентов с ЗНО	3630567	3744212	3857377	3970542	4083707
на 100 000 населения	2473,1	2545,7	2618,8	2691,6	2764,3
из них состоит на учёте 5 лет и более	1958223	2035573	2113913	2192254	2270594
% к численности контингентов	53,9	54,4	54,8	55,3	55,7
Число контингентов РМЖ	669636	691769	715098	738427	761656
на 100 000 женщин	850,2	877,1	905,6	934,1	962,4
из них состоит на учёте 5 лет и более	404367	418126	433932	449737	465543
% к численности контингентов РМЖ	60,4	60,4	60,7	60,9	61,1
Умерло от ЗНО	290662	288475	285568	282661	279754
на 100 000 населения	197,9	196,1	193,9	191,6	189,4
Умерло от РМЖ	22098	21512	21035	20558	20081
на 100 000 женщин	28,1	27,3	26,6	26,0	25,4
<i>Прогнозируемые значения показателей при внедрении Стратегии</i>					
Число контингентов ЗНО	3630578	3744267	3857543	3970932	4084425
на 100 000 населения	2473,1	2545,8	2618,9	2691,9	2764,8
из них состоит на учёте 5 лет и более	1958223	2035573	2113913	2192254	2271304
% к численности контингентов	53,9	54,4	54,8	55,2	55,6
Число контингентов РМЖ	669647	691824	715264	738818	762475
на 100 000 женщин	850,2	877,2	905,8	934,6	963,3
из них состоит на учёте 5 лет и более	404367	418126	433932	449737	466252
% к численности контингентов РМЖ	60,4	60,4	60,7	60,9	61,1
Умерло от ЗНО	290651	288420	285402	282271	279036
на 100 000 населения	197,9	196,1	193,8	191,4	188,9
Умерло от РМЖ	22087	21457	20869	20168	19363
на 100 000 женщин	28,0	27,2	26,4	25,5	24,5

Внедрение Стратегии окажет незначительное влияние на эпидемиологические показатели по ЗНО и несколько большее влияние – на эпидемиологические показатели по РМЖ. Однако, в силу ряда причин, это влияние может превышать прогнозируемое.

Обсуждение. Внедрение Стратегии оказывает сравнительно небольшое влияние на показатель одногодичной летальности: в рамках всей Российской Федерации, внедрение Стратегии приведёт к сохранению около 11 жизней из числа пациентов, зарегистрированных в течение предыдущего года, что, на примере данных 2016 года, в 2017 году привело бы к снижению показателя одногодичной летальности для всех больных ЗНО на 0,01%, а для пациентов с РМЖ – на 0,3%. Это связано с тем, что определяющее влияние на одногодичную летальность оказывает внедрение технологии «Г», применяемой в отношении пациентов, выявленных уже на IV стадии процесса, при этом их число невелико. Вместе с тем, указанное число сохранённых жизней может быть искусственно занижено с целью повышения показателей деятельности онкологической службы в результате административного давления [13, 14], поскольку ожидаемая доля пациентов с HER2+ РМЖ, которые выявлены на IV стадии заболевания, может быть выше, чем это указано в официальной отчётности. Большинство больных РМЖ выявляются на II–III стадии, что не должно приводить к их летальности от РМЖ в течение первого года (хотя и приводит к ней в ряде случаев). Позитивное влияние Стратегии на летальность пациентов от РМЖ существенно сказывается на 3-5 годах после внедрения Стратегии.

Обращает на себя внимание диссоциация между ожидаемой летальностью от HER2+ РМЖ (как в условиях внедрения Стратегии, так и в условиях Контроля Стратегии) фактической летальности и расчётной летальности. В условиях Контроля Стратегии ожидается снятие с учёта в связи со смертью от ЗНО около 0,2% пациентов с HER2+ РМЖ, при том, что именно эта форма РМЖ отличается особенно агрессивным течением [6], в то время, как из 68205 больных, взятых на учёт в 2016 году, в 2017 году, был снят по причине смерти от ЗНО 3821 пациент – около 6%. Это может быть связано с вмешивающимися факторами, таким как: неправильное определение стадии процесса, неверная трактовка причины смерти пациента, отказ пациента от лечения, дефекты при назначении лечения, другие неуточнённые факторы. Несмотря на столь существенное различие это не снижает качество модели и качество прогноза, поскольку ожидаемое влияние указанных факторов одинаково, как в условиях внедрения Стратегии, так и без её внедрения.

Ожидаемое число сохраненных жизней в условиях внедрения Стратегии при её внедрении в 2016 году составило бы к 2021 году 1341. Это оказывает определённое влияние на ряд эпидемиологических показателей.

Существенного изменения показателей в целом по контингентам ЗНО при внедрении Стратегии не ожидается. Прогнозируемая к 2021 году численность контингентов с ЗНО вырастет лишь на 0,02% (с 2764,3 до 2764,8 на 100 000 населения), смертность от ЗНО снизится на 0,3% (с 189,4 до 188,9 на 100 000 населения). Влияние внедрения стратегии на эпидемиологические показатели по РМЖ более существенно: численность контингентов РМЖ вырастет на 0,1% (с 962,4 до 963,3 на 100 000 женщин), а смертность женщин от опухолей грудной железы снизится на 3,6% (с 25,4 до 24,5 на 100 000 женщин).

Не ожидается роста показателя доли пациентов, состоящих на учёте 5 лет и более, причём как для всех ЗНО, так и для РМЖ. Это связано с тем, что в ходе внедрения Стратегии контингенты будут накапливаться ежегодно, а об увеличении пятилетней выживаемости можно будет говорить только через 5 лет после регистрации первой когорты пациентов, получивших лечение в рамках Стратегии.

Заключение. Разработанный клинико-эпидемиологический симулятор позволяет прогнозировать основные показатели деятельности онкологической службы. Расширение внедряемых технологий и включение новых точек клинической эффективности по данным РКИ, позволяют лицам, принимающим решения и главным внештатным специалистам более эффективно и рационально распределять бюджет на диагностику и лечение наиболее распространенных форм ЗНО, понимая какую пользу для системы в целом могут принести инновационные технологии диагностики и лечения.

Внедрение Стратегии для лечения HER2+ РМЖ, представленная выше, позволит в течение пяти лет сохранить около 1340 жизней. Это окажет незначительное влияние на эпидемиологические показатели по ЗНО, хотя и позволит снизить смертность женщин от опухолей молочной железы. Ожидается незначительное снижение одногодичной летальности, которое может быть больше прогнозируемого за счёт применения технологии среди пациентов с IV стадией РМЖ, ошибочно поданных в отчёт как пациенты с более ранними его стадиями. В ближайшей перспективе не ожидается влияния внедрения Стратегии на показатель пятилетней выживаемости.

Целесообразно применение сходных подходов для определения возможного влияния внедрения новых стратегий лечения онкологических заболеваний на показатели деятельности онкологической службы.

Список литературы

1. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года"
<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/>
2. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Starosławska E., Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Magazzù D., McNally V., Douthwaite H., Ross G., Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S and Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2018 Jan;89:27-35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021
4. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(8):724–34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
5. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
6. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королёва Н.И., Завалишина Л.Э. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER-2 статуса у пациенток с раком

молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 г. *Современная онкология*. 2016;3:19–26.

7. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnani M., Dubsky P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thurlimann B., Andre F., Baselga J., Bergh J., Bonnefoi H., Brucker S., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlertsen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Paganì O., Partridge A.H., Pritchard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. Of Oncol.* 2017;28(8):1700-12. doi:10.1093/annonc/mdx308.

8. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_molochnoy_zhelezy.pdf

9. Государственный реестр лекарственных средств, активная ссылка <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

10. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A., Vazquez F., Byakhov M.J., Lichinitser M., Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Magazzù D., Heinzmann D., Steinseifer J., Valagussa P., Baselga J. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640–7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.

11. Swain S.M., Kim S.B., Cortes J., Rio J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Baselga J. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Pts), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). URL: https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2014/public/download_uploaded_media/pdf/2008

12. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl. J. Med.* 2013;368(25):2442.

13. Петрова Г.В., Харченко Н.В., Грецова О.П., Простов Ю.И., Простов М.Ю., Привезенцева Л.Б. Анализ достоверности отчётной документации территориальных онкологических диспансеров (по формам 7 и 35) за 2009 год. Социальные аспекты здоровья населения. 2010;4(16). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/241/30/lang.ru/>

14. Мербавишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть II СПб.: ООО «ИПК «КОСТА»»; 2015.

Referenses

1. Ukaz Prezidenta RF ot 7 maja 2018 g. № 204 "O nacional'nyh celjah i strategicheskikh zadachah razvitija Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda" <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/> [The decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018 No. 204 "On the national goals and strategic objectives development of the Russian Federation for the period up to 2024" <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837200/>]

2. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Starosławska E., Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Magazzù D., McNally V., Douthwaite H., Ross G., Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S and Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2018 Jan; 89:27-35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021.

4. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortés J. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(8):724–34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513.

5. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.

6. Poddubnaja I.V., Frank G.A., Jagudina R.I., Koroljova N.I., Zavalishina L.Je. Rezul'taty jepidemiologicheskoy programmy skrininga HER-2 statusa u pacientok s rakom molochnoj zhelezy v federal'nyh okrugah Rossijskoj Federacii za 2015 g. *Sovremennaja onkologija.* 2016;3:19–26. [Dolja RMZh] [The results of epidemiological screening programmes HER2 status in patients with breast cancer in the Federal districts of the Russian Federation for 2015 *Modern Oncology.* 2016;3: 19-26.

7. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsy P., Loibl S., Colleoni M., Regan M.M., Piccart-Gebhart M., Senn H.J., Thurlimann B., Andre F., Baselga J., Bergh J., Bonnefoi H., Brucker S., Cardoso F., Carey L., Ciruelos E., Cuzick J., Denkert C., Di Leo A., Ejlertsen B., Francis P., Galimberti V., Garber J., Gulluoglu B., Goodwin P., Harbeck N., Hayes D.F., Huang C.S., Huober J., Hussein K., Jassem J., Jiang Z., Karlsson P., Morrow M., Orecchia R., Osborne K.C., Pagani O., Partridge A.H., Pritchard K., Ro J., Rutgers E.J.T., Sedlmayer F., Semiglazov V., Shao Z., Smith I., Toi M., Tutt A., Viale G., Watanabe T., Whelan T.J., Xu B. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. Of Oncol.* 2017;28(8):1700-12. doi:10.1093/annonc/mdx308.

8. Associacija onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_molochnoy_zhelezy.pdf [Association of oncologists of Russia. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with breast cancer. URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_molochnoy_zhelezy.pdf]

9. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv, aktivnaja ssylka <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

10. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A., Vazquez F., Byakhov M.J., Lichinitser M., Climent M.A., Ciruelos E., Ojeda B., Mansutti M., Bozhok A., Magazzù D., Heinzmann D., Steinseifer J., Valagussa P., Baselga J. Neoadjuvant and

adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640–7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.

11. Swain S.M., Kim S.B., Cortes J., Rio J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Basegla J. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Pts), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). URL: https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2014/public/download_uploaded_media/pdf/2008.

12. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl. J. Med.* 2013;368(25):2442.

13. Petrova G.V., Harchenko N.V., Grecova O.P., Prostov Ju.I., Prostov M.Ju., Privezenceva L.B. Analiz dostovernosti otchjotnoj dokumentacii territorial'nyh onkologicheskikh dispanserov (po formam 7 i 35) za 2009 god. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2010;4(16). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/241/30/lang,ru/> [PGV] [Analysis of reliability of reporting documentation of territorial oncological dispensaries (on forms 7 and 35) for 2009. Social aspects of public health. 2010;4 (16). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/241/30/lang ru/>.

14. Merbavishvili V.M. Onkologicheskaja statistika (tradicionnye metody, novye informacionnye tehnologii). Rukovodstvo dlja vrachej. Izdanie vtoroje, dopolnennoe. Chast' II SPb.: OOO «IPK «KOSTA»; 2015. [VMM] [Cancer statistics (traditional methods, new information technologies). Guide for doctors. Second edition, supplemented. Part II SPb.: OOO "IPK "COSTA"; 2015.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

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

Сведения об авторах

Зеленова Ольга Владимировна - доктор медицинских наук, руководитель отделения клинико-экономической оценки медицинских технологий здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11,

e-mail: zelenova@mednet.ru, ORCID: 0000-0002-9297-275X

Стерликов Сергей Александрович - доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулёза в Российской Федерации по программному мониторингу ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: sterlikov@list.ru
ORCID: 0000-0001-8173-8055, SPIN-код: 8672-4853

Стародубов Владимир Иванович - профессор, академик РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, e-mail: starodubov@mednet.ru, ORCID: 0000-0002-3625-4278

Абрамов Сергей Иванович - главный специалист отделения медицинской статистики, ФГБУ «Центральный Научно – исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, д. 11, E-mail: abramov@mrdnet.ru, SPIN-код: 5970-2794

Information about authors

Zelenova Olga Vladimirovna - PhD in medical sciences, head of economical health technology assessment department in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: zelenova@mednet.ru, ORCID:0000-0002-9297-275X

Starodubov Vladimir Ivanovich - professor, academic RAN, PhD in medical science, director in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: starodubov@mednet.ru, ORCID: 0000-0002-3625-4278

Sterlikov Sergey Aleksandrovich - PhD in medical sciences, Deputy Head of the Federal Monitoring Center for Counteracting the Proliferation of Tuberculosis in the Russian Federation for Program Monitoring in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: sterlikov@list.ru, ORCID:0000-0001-8173-8055 . SPIN: 8672-4853

Abramov Sergey Ivanovich - chief specialist of Department of medical statistics in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Dobrolyubova str. 11, Moscow, 127254, Russia, e-mail: abramov@mrdnet.ru, SPIN: 5970-2794

Статья получена: 01.04.2019 г.
Принята к публикации: 30.04.2019 г.