

ЗАВЬЯЛОВ А.А.,

д.м.н., профессор, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», г. Москва, Россия, e-mail: AZAV06@mail.ru

АНДРЕЕВ Д.А.,

д.м.н., ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», г. Москва, Россия, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ТЕХНОЛОГИЙ МОДЕЛИРОВАНИЯ СЦЕНАРИЕВ СКРИНИНГА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI: 10.25881/18110193_2022_2_22

Аннотация.

Актуальность. Конечные эффекты скрининга рака крайне трудно изучить путем проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований в реальной практике. Растет роль предиктивного моделирования в онкологии. Моделирование последствий интервенционных вмешательств в онкологии основано, в том числе на применении наборов инструментов, обозначаемых термином «математическая онкология».

Цель. Исследование подходов к моделированию сценариев скрининга рака молочной железы (РМЖ), направленных на разработку инструментов поддержки принятия врачебных решений в системе здравоохранения, включая выработку клинических рекомендаций по проведению онкоскрининга.

Материал и методы. Для поиска релевантных сведений применялись база данных PubMed (Medline) и система GOOGLE. В поисковой строке вводились запросы по теме моделирования программ скрининга РМЖ. Использовались такие термины, как: «breast cancer», «screening», «modeling», «oncology informatics», «cancer care», «big data» и прочие.

Результаты. Рассмотрены примеры моделей скрининга РМЖ. Результаты моделирования могут включать полный спектр клинически и экономически значимых параметров, характеризующих анализируемые сценарии скрининга. Изучены базовые концепции построения валидных моделей, включающие анализ и имитацию индивидуальных историй течения опухолевого процесса (естественных и в условиях интервенционного вмешательства).

Выводы. Имитационное моделирование позволяет установить связь между новыми достижениями в исследованиях злокачественных новообразований и наиболее эффективными стратегиями их внедрения в клиническую практику с целью получения максимальной пользы для пациента и снижения экономической нагрузки на популяционном уровне.

Ключевые слова: моделирование, скрининг, рак молочной железы, математические подходы, информационные технологии, CISNET, онкология

Для цитирования: Завьялов А.А., Андреев Д.А. Аналитический обзор технологий моделирования сценариев скрининга рака молочной железы. *Врач и информационные технологии.* 2022; 2: 22-33. doi: 10.25881/18110193_2022_2_22.

ZAVYALOV A.A.,

Dr. Sci. (Medicine), professor, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia, e-mail: AZAV06@mail.ru

ANDREEV D.A.,

Dr. Sci. (Medicine), Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

ANALYTICAL REVIEW OF TECHNOLOGIES FOR SIMULATION OF BREAST CANCER SCREENING SCENARIO

DOI: 10.25881/18110193_2022_2_22

Abstract.

Background. Long-term outcomes of screening programs are challenging to evaluate in randomized clinical trials. The role of predictive modeling is becoming increasingly popular in oncology. Modeling the interventions consequences in oncology is based, among other things, on the use of toolkits, denoted by the term «mathematical oncology»

Aim. To study approaches to modeling screening scenarios for breast cancer, aimed at developing tools to support medical decision-making in the healthcare system, including the development of clinical guidelines for cancer screening.

Methods. The search for relevant studies was performed through PubMed (Medline) and direct google-search. Key words for the search included breast cancer», «screening», «modeling», «oncology informatics», «cancer care», «big data» etc.

Results. We analyzed several breast cancer screening models. Results of the modeling included broad spectrum of clinically and economically parameters relevant for the screening scenarios characterization. The basic concepts of constructing valid models, including the analysis and simulation of individual histories of the tumor progression course (both natural and in interventional settings), were studied.

Conclusion. Simulation modeling allowed linking new advances in cancer research with the most effective strategies for implementing them into clinical practice in order to maximize patient benefit and reduce economic burden at the population level.

Keywords: modeling, screening, breast cancer, mathematical tools, information technology, CISNET, oncology

For citation: Zavyalov A.A., Andreev D.A. Analytical review of technologies for simulation of breast cancer screening scenario. Medical doctor and information technology. 2022; 2: 22-33. doi: 10.25881/18110193_2022_2_22.

ВВЕДЕНИЕ

Точная ранняя диагностика опухолевого процесса необходима для своевременного определения набора индивидуализированных, пациент-ориентированных рекомендаций. Широкое распространение в клинической практике программ скрининга рака молочной железы (РМЖ) нацелено на выявление предопухолевых заболеваний и новообразований на самых ранних стадиях до появления выраженных клинических симптомов, когда правильный выбор оптимальной тактики ведения пациентки (наблюдение, радикальное лечение и т.д.) обычно приводит к наиболее благоприятным исходам [1].

Однако не все сценарии популяционного скрининга РМЖ равноэффективны по оцениваемым параметрам: соотношение вред/польза, показатели обнаружения «интервального» рака, доля ложноположительных результатов и случаев гипердиагностики, число предотвращенных смертей, обусловленных опухолевым процессом, выживаемость с учетом качества жизни, затратная эффективность и т.д.

При этом конечные эффекты скрининга рака трудно оценить путем проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований, и часто даже невозможно провести сравнение результативности нескольких различных стратегий скрининга в реальной практике путем интервенционного исследования [2; 3]. Наиболее ценную информацию можно получить, проведя системное моделирование соотношения сценариев скрининга с медицинскими сведениями в информационных системах [3].

Моделирование последствий интервенционных вмешательств в онкологии, включая скрининг, основано на применении наборов инструментов, обозначаемых собирательным термином — математическая онкология. Этот раздел клинической онкологии предполагает использование математики, моделирования и имитации в целях исследования злокачественных новообразований. Математическая онкология, которая исторически была поддисциплиной математики, в текущее время превращается в подраздел самой клинической онкологии. Общая цель синергии специалистов из разных областей — эффективное использование инновационных вычислительных, информационных

и практических медицинских технологий для борьбы со злокачественными опухолями [4].

За рубежом при международном участии и поддержке Национального института рака сформирован Консорциум по моделированию исходов интервенционных вмешательств и показателей онкомониторинга (CISNET, США), включающий рабочую группу по скринингу РМЖ из ведущих клинических центров: модель D (Dana Farber Cancer Institute) [5], модель E (Erasmus Medical Center) [6], модель GE (Georgetown University — Albert Einstein College of Medicine) [7], модель M (MD Anderson Cancer Center) [7], модель S (Stanford University) [8], модель WH (University of Wisconsin-Madison and Harvard Pilgrim Healthcare Institute) [9; 10].

Данное научное исследование выполнено с целью изучения подходов к моделированию сценариев скрининга РМЖ, применяемых группой по РМЖ CISNET и направленных на разработку инструментов поддержки принятия врачебных решений в системе здравоохранения, включая выработку клинических рекомендаций по проведению онкоскрининга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска релевантных сведений применялись база данных PubMed (Medline) и система GOOGLE. В поисковой строке вводились запросы по теме моделирования программ скрининга РМЖ. Использовались такие термины, как: «breast cancer», «screening», «modeling», «oncology informatics», «cancer care», «big data» и прочие. Для получения разносторонней и максимально полной информации по исследуемой тематике на английском языке изучались заголовки и резюме статей, обнаруженных непосредственно после ввода в поисковую строку вышеперечисленных ключевых слов и их комбинаций. При этом активация автоматизированных фильтров не проводилась с целью широкого охвата при поиске возможных вариантов обозначения изучаемой терминологии и устоявшихся фразеологизмов на иностранном языке.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты моделирования могут включать весь спектр клинических и экономических исходов изучаемого интервенционного вмешательства [11]. В большинстве моделей CISNET

используется микросимуляция или в переводе — микро-имитация. При микросимуляции моделируется большое число индивидуальных историй развития онкозаболеваний путем анализа результатов мониторинга пациентов на протяжении всей жизни [2]. В описательную категорию истории жизни человека могут включаться такие событийные характеристики, как год рождения, кумулятивные показатели факторов риска развития рака, возраст на момент которого отмечались доклинические признаки рака, возраст на момент проявления характерных симптомов прогрессирования и метастазирования, обстоятельства выявления рака (путем скрининга или в результате выраженных клинических симптомов), характеристики проведенного лечения и оказанной медицинской помощи, наступление смерти от рака или других причин [10; 12].

Путем анализа исходов по наблюдениям за конкретными пациентами модели позволяют получить представления о динамическом изменении роли причинных факторов риска рака и модификаций в интервенционных вмешательствах как в естественной исторической популяции, так и при реализации гипотетических сценариев. Получение индивидуализированных имитационных моделей по сути является «сердцем» CISNET. Обычно сознательно разрабатывается от трех до шести различных моделей в связи с необходимостью в диверсификации подходов [2]. Моделируются истории с учетом и без учета интервенционного вмешательства [1].

Следует отметить, что естественная доклиническая история онкологического заболевания, конечно, не может быть зарегистрирована напрямую, но возможно получение не прямых сведений, базирующихся на информации о скрининговых аутопсиях и других исследованиях частично отражающих естественную историю заболевания, что в целом является сложной проблемой, которую решает CISNET при моделировании [2].

Поэтапно моделируются «постклинические» характеристики рака. Моделирование рецидива и последующего лечения также является сложной задачей, поскольку отдельные источники популяционных данных до сих пор отсутствуют, хотя CISNET прикладывает значительные усилия для проведения исследований в данной

области. В финале моделируются исходы опухолевого процесса [2].

Путем суммирования индивидуальных историй в условиях интервенционного вмешательства и без такового могут быть смоделированы выходные параметры, характеризующие вред и пользу от интервенционного вмешательства, например смертность и продолжительность качественной жизни, размах гипердиагностики, прямые медицинские затраты и т.д. [2].

Одним из преимуществ моделирования индивидуальных историй жизни является то, что модели могут отражать ряд исходов рака для одного и того же индивидуума при альтернативных сценариях (то есть при противопоставляемых альтернативах). Моделируемая история жизни одного, условно говоря, виртуального человека, когда скрининг не проводился, включает ряд событий. Этот человек рождается здоровым. Однако в какой-то момент развивается небольшая раковая опухоль, что, по сути, является началом онкологического заболевания. На ранних этапах эта опухоль может не вызывать никаких симптомов, и человек может не знать, что у него рак. В моделировании без скрининга опухоль прогрессирует дальше и вызывает симптомы, например, обусловленные распространением метастазов, что приводит к клиническим проявлениям, обращению к врачу и постановке диагноза рака. В этом случае человек в конечном итоге умирает от опухолевого процесса [12].

В моделировании с интервенционным скринингом, опухолевый процесс может быть обнаружен на раннем этапе, когда радикальное лечение имеет более высокие шансы на успех. В этих условиях предотвращается смерть от опухоли, и продлевается жизнь. Однако возможны многие другие сценарии. Например, рак у виртуального пациента может быть не обнаружен при скрининге, злокачественная опухоль может быть выявлена раньше, но лечение окажется безуспешным, или «бессимптомный рак» может быть выявлен при скрининге, что может привести к гипердиагностике и назначению потенциально ненужного лечения. Модели CISNET учитывают все эти возможные сценарии при изучении результативности программ скрининга рака [12].

Более 20 лет CISNET проводит разработку моделей для рака молочной железы. Рабочая группа CISNET по раку молочной железы

разработала 6 многоуровневых микро-симуляционных или аналитических моделей (обзор характеристик моделей представлен в таблице 1). В 6 моделях РМЖ применяются общие входных параметры, классифицируемые по характеристикам на уровнях: 1) опухоли; 2) пациента; 3) системы здравоохранения. С момента своего создания в 2000 году рабочая группа по РМЖ CISNET сконструировала репрезентативное на национальном уровне (США) ядро общих входных параметров для представления ключевых описательных компонентов в каждой модели. Использование общих входных данных дает больше возможностей для сравнения выходных параметров модели, чем в случае, когда каждая модель опирается на различающиеся входные параметры [14] (таблица 1). Дополнительные примеры общих входных параметров, используемых в моделировании РМЖ, суммированы в научной литературе [13].

Ключевые аспекты реализуемых в настоящее время исследований включают: 1) оценку возможностей учета полигенных факторов риска рака молочной железы при выборе стратегий скрининга, 2) анализ стратегий скрининга, основанных на применении томосинтеза, 3) оценка стратегий ведения пациентов с протоковой карциномой *in situ*, обнаруженной при скрининге; 4) оценку влияния таргетной терапии, разработанной и назначаемой с учетом новых молекулярных путей воздействия и генетического профиля опухоли [2; 10; 12].

Модели CISNET генерируют широкий набор показателей пользы и вреда от подходов к применению скрининга, а также отдельных терапевтических алгоритмов. Установлены общие выходные параметры в моделях CISNET для РМЖ (таблица 2).

Рабочая группа CISNET по РМЖ представила количественную оценку взаимосвязи скрининга с сокращением смертности от РМЖ. На основании результирующих оценок по всем 6 моделям было обнаружено, что применение новых вариантов терапии приводит к большему снижению показателей общей смертности, обусловленной РМЖ, чем инновации в скрининге в период с 1995 по 2012 гг. В частности, в 2012 году, снижение смертности составило 49%. При этом, 63% и 37% от этого снижения ассоциировалось с лечением и скринингом соответственно. Из 63%,

ассоциированных с лечением, 31% был связан с применением химиотерапии, 27% с эндокринной терапией, 4% с назначением таргетной терапии — трастузумаба [10].

Сравнительные показатели влияния скрининга и лечения на снижение смертности варьировали в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Например, при ER-, HER2- раке влияние проведенного лечения всегда оказывалось меньше по сравнению со скринингом, что отражало отсутствие эффективных опций лечения пациентов с этим подтипом опухоли (Рис. 1) [15].

Специалистами CISNET были рассмотрены несколько случаев, когда индивидуализированные факторы риска взаимодействовали с факторами на уровне системы здравоохранения, влияя на исходы. Было обнаружено, что женщины с повышенным риском вследствие отягощенного семейного анамнеза, полигенного риска или того и другого одновременно получают значительную пользу от начала скрининга в раннем возрасте. Также показано, что учет индивидуальных рисков при разработке сценариев скрининга приводит к значительному снижению числа ложноположительных результатов по сравнению с рекомендациями по скринингу Американского онкологического общества для всех женщин (ежегодно в возрасте от 45 до 54 лет и один раз в два года в возрасте от 55 до 74 лет). В целом было выявлено, что использование факторов семейного анамнеза рака молочной железы и полигенного риска с целью адаптации стратегий скрининга (на системном уровне) позволяет предотвратить больше смертей от рака молочной железы и продлить жизнь. Результаты согласовывались между двумя моделями, при этом наибольшая вариабельность наблюдалась при оценке показателей гипердиагностики [16].

Путем применения двух моделей (GE и WH) также были проведены оценки клинической пользы и вреда, ассоциированных с рекомендациями по скринингу для группы пациентов с уникальными индивидуальными характеристиками. Пациенты, перенесшие онкологические заболевания (преимущественно лимфома Ходжкина, а также опухоли средостения и легких, неходжкинские лимфомы, опухоль Вильмса, лейкозы, саркомы костей и мягких тканей, нейробластома и т.д.) в детском и юношеском возрасте (обычно до 21 года) и получавшие лучевую

Таблица 1 — Сводный обзор общих входных параметров и данных для построения по всем 6 базовым моделям, разработанным рабочей группой по РМЖ CISNET (адаптировано из: Mandelblatt et al., 2018 [14])

Общий параметр	Описание / данные	Технологии использования параметров в моделях					
		Модель D (Dana Farber Cancer Institute) – Lee et al 2018 [5]	Модель E (Erasmus Medical Center) – Van den Broek et al 2018 [6]	Модель GE (Georgetown University - Albert Einstein College of Medicine) – Huang et al 2018 [7]	Модель M (MD Anderson Cancer Center) – Huang et al 2018 [7]	Модель S (Stanford University) – Munoz et al 2018 [8]	Модель WH (University of Wisconsin-Madison and Harvard Pilgrim Healthcare Institute) – Alagoz et al 2018 [9]
Примечание		Аналитическая модель, тогда как другие модели CISNET основаны на имитационном моделировании					
Когорты по датам рождения	Таблицы смертности и рождаемости в США						
Заболеваемость в условиях отсутствия скрининга	Модель(и): возраст-период-когорта	Используется непосредственно	Калибровочная цель	Используется в качестве стартовой точки для калибровки заболеваемости	Не используется APC-модель; применяются образцы из априорного анализа распределения частоты, где показатели базируются на наблюдаемой заболеваемости и использовании маммографии. Это дает линейный прирост 0,3–0,6% в год по сравнению с 1975 г.	Модифицированная APC-модель, учитывающая гормонозамещение	Калибровочная цель

Таблица 1 — Сводный обзор общих входных параметров и данных для построения по всем 6 базовым моделям, разработанным рабочей группой по РМЖ CISNET (адаптировано из: Mandelblatt et al., 2018 [14]). Продолжение

Общий параметр	Описание / данные	Технологии использования параметров в моделях					
		Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Частота выполнения маммографии	Возраст на момент первого скрининга по данным Национального опроса о состоянии здоровья, а также и интервалы между скрининговыми обследованиями по сведениям Консорциума по скринингу РМЖ	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Производительность маммографии	Чувствительность начальной и последующей цифровой маммографии в зависимости от возрастной группы и интервала между скринингами (Консорциум по скринингу РМЖ)	Используется непосредственно	Используется для получения порогового значения размера опухоли обнаруживаемой при скрининге	Калибровочная цель; вероятность выявления на протяжении доклинического периода, в который возможно обнаружение, когда развился рак; вероятность негативного результата скрининга, когда нет рака	Используется показатели частоты выявления рака в качестве априорной вероятности обнаружения	Калибровочная цель для показателей выявления с учетом (в зависимости от) размера опухоли	Калибровочная цель
Распределение по стадиям	Распределение по стадиям (и размеру опухоли) в зависимости от способа выявления, возрастной группы (<50, 50–64, ≥65 лет), раунда скрининга (первый, последующие) и интервала между скринингами (Консорциум по скринингу РМЖ)	Данные по стадированию AJCC 6 используются непосредственно	Данные о размере опухоли используются непосредственно	Данные по стадированию AJCC 6 используются непосредственно	Используется для построения априорной вероятности	Данные по SEER - стадиям (локализованный рак, регионарное распространение, отдаленные очаги) используются непосредственно	Данные по SEER - стадиям (протоковая карцинома in situ, локализованный рак, регионарное распространение, отдаленные очаги) используются непосредственно

Таблица 1 — Сводный обзор общих входных параметров и данных для построения по всем 6 базовым моделям, разработанным рабочей группой по РМЖ CISNET (адаптировано из: Mandelblatt et al., 2018 [14]). Продолжение

Общий параметр	Описание / данные	Технологии использования параметров в моделях					
		Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется для построения априорной вероятности	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Ассоциированное распределение ER/HER2 статусов	Вероятность характеристик статуса ER/HER2 в зависимости от возраста и стадии/размера опухоли на момент постановки диагноза (Консорциум по скринингу РМЖ)	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется для построения априорной вероятности	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Схемы лечения	Распределение алгоритмов лечения и частот применения по временным периодам, статусу ER/HER2, стадии и возрасту	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется для построения априорной вероятности	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Выживаемость в условиях отсутствия скрининга и лечения	26-летняя выживаемость при РМЖ до применения адъювантной терапии по показателям ассоциированного ER/HER2 статуса, возрастным группам, AJCC/SEER - стадиям или размеру опухоли	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется непосредственно	Используется для построения априорной вероятности	Используется непосредственно	Используется непосредственно
Эффекты лечения	Метаанализ результатов клинических исследований по показателям (в зависимости от) ER/HER2 - статуса	Используется непосредственно с целью уменьшения показателей рисков (вероятности) смерти от РМЖ	Излечившиеся по сравнению с не излечившимися на основании данных по диаметру (размер: ниже или выше «фатального») на момент выявления	Используется непосредственно с целью уменьшения показателей рисков (вероятности) смерти от РМЖ	Используется для построения априорной вероятности рисков смерти и излечения	Используется непосредственно с целью уменьшения показателей рисков (вероятности) смерти от РМЖ	Используется непосредственно с целью уменьшения показателей рисков (вероятности) смерти и излечения
Смертность от других причин	Возрастные и когортные коэффициенты смертности от всех причин по годам	Используется непосредственно как сопутствующий риск	Используется непосредственно как сопутствующий риск	Используется непосредственно как сопутствующий риск	Используется непосредственно как сопутствующий риск	Используется непосредственно как сопутствующий риск	Используется непосредственно как сопутствующий риск

Таблица 2 — Общие выходные параметры в моделях скрининга РМЖ (адаптировано из: Trentham-Dietz et al., 2021 [10])

Количественные показатели	Польза	Вред
<ul style="list-style-type: none"> • Доля женщин, остающихся в живых • Число протоковых карцином in situ • Стадия • Число смертей ассоциированных с РМЖ¹ • Показатель отдаленных рецидивов • Число маммограмм • Число выживших с нежелательными эффектами • Хирургическое лечение • Число вторичных карцином • Затраты 	<ul style="list-style-type: none"> • Показатель предотвращенных смертельных исходов • % снижения показателя смертности • Показатель увеличения продолжительности жизни (годы) • «Выигрыш» в годах качественной жизни • Предотвращение отдаленных рецидивов • Выживаемость без отдаленных рецидивов • Выживаемость при РМЖ • Выживаемость с поправкой на качество жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Показатель интервальных карцином • Выявленные случаи распространенных (поздних) стадий² • Гипердиагностика • Ложноположительные результаты³ • Выполнение биопсий после ложноположительных результатов • Вторичные карциномы • Нежелательные эффекты, обусловленные лечением

Жирным шрифтом отмечены новые выходные параметры, внесенные в настоящее время рабочими группами по моделированию.

¹ Показатели заболеваемости и смертности могут быть скорректированы по возрасту в соответствии с регистрационными сведениями. Заболеваемость моделируется на протяжении всей продолжительности жизни. В последующих исследованиях в модели смогут оценивать 5-летний риск развития РМЖ или риск развития распространенной стадии.

² Распространенная стадия может определяться как РМЖ, при котором выявляется поражение лимфатических узлов (например, регионарных ЛУ или стадия 2b) или распространенная прогностическая стадия.

³ Позитивные результаты маммографии без подтвержденного диагноза РМЖ в период последующего наблюдения.

терапию в области грудной клетки, подвержены повышенному риску раннего наступления смерти и отсроченных эффектов лучевого лечения, включая последующий РМЖ [17]. Приблизительно у 30% женщин, перенесших рак в детстве и проходивших лучевую терапию в области грудной клетки (≥ 20 Грей), опухоль (РМЖ) развивается в период до пятидесятилетнего возраста. Такой же уровень риска наблюдается у носителей мутации в BRCA-1 [18]. Несмотря на рекомендации Рабочей группы по детской онкологии, включающие раннее начало (с 25 лет) скрининга РМЖ путем маммографии и выполнение МРТ молочной железы для перенесших рак в детском и юношеском возрасте (злокачественное новообразование обычно диагностировали в возрасте до 21 года), приверженность этим рекомендациям на практике остается низкой частично из-за недостаточной изученности пользы и вреда от такого сценария. Специалисты CISNET обнаружили, что раннее начало скрининга в изучаемой группе пациентов позволило

бы предотвратить не менее половины от числа ожидаемых смертельных исходов, обусловленных РМЖ. Важной находкой стало выявление существенной пользы от применения МРТ. Авторы исследования подчеркивают, что уменьшение барьеров на пути к доступности скрининговой МРТ для этих женщин с высоким риском является значительным фактором достижения благоприятных исходов. В будущем путем моделирования исследователи планируют оценить влияние факторов системы здравоохранения (в частности рекомендаций по первичной профилактике) на результаты скрининга и общие исходы [18].

Моделирование влияния нескольких факторов — возраста, плотности тканей молочной железы, частоты скрининга является примером оценки, включающей взаимодействия между всеми тремя уровнями факторов (интеграция характеристик опухоли, индивидуума, системы здравоохранения), влияющих на исходы у больных раком молочной железы (Рис. 2) [13].

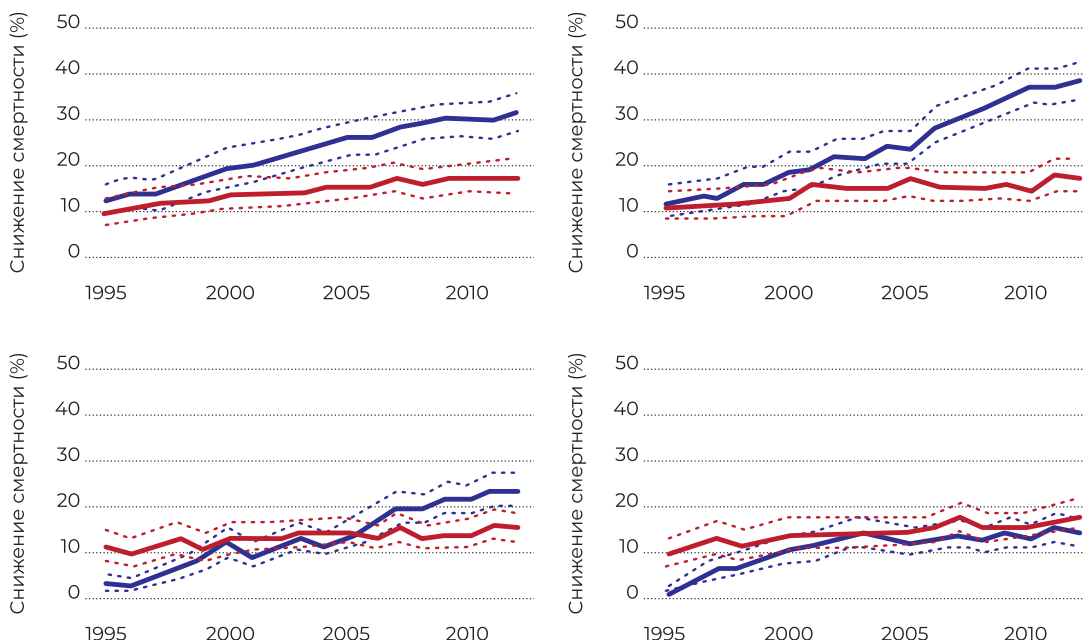


Рисунок 1 — Пример результатов моделирования с учетом взаимодействий факторов на уровне опухоли и системы здравоохранения. Относительное снижение смертности от РМЖ (%) в зависимости от скрининга (красная кривая) и проведения терапии (синяя кривая) в подгруппах пациенток с (A) ER+, HER2-, (B) ER+, HER2+, (C) ER-, HER2+, (D) ER-, HER2- (адаптировано из: Plevritis et al., 2018 [15]).

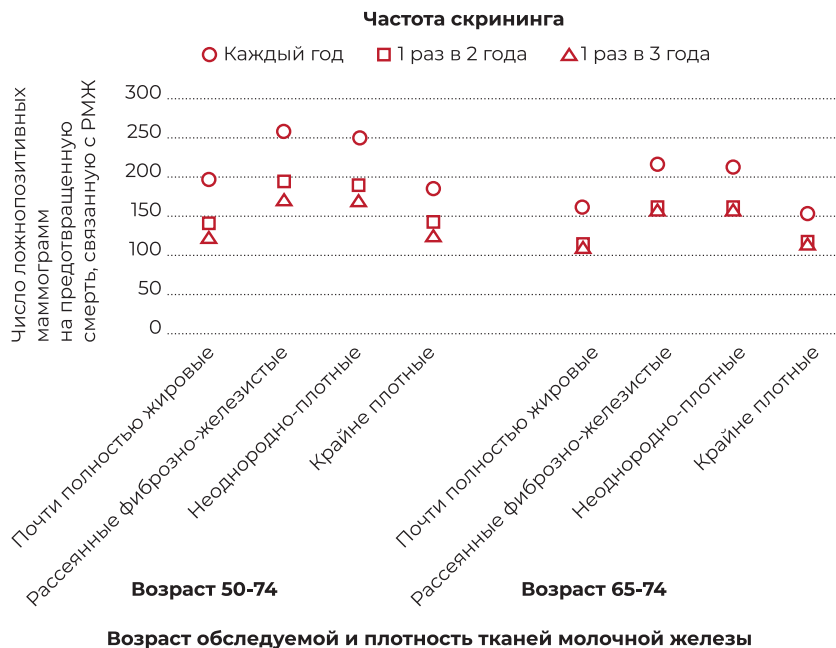


Рисунок 2 — Пример результатов моделирования с учетом взаимодействий характеристик на уровне опухоли, пациента и системы здравоохранения. Итоги сравнения со сценарием (модель E) без маммографического скрининга (адаптировано из: Trentham-Dietz A [13]).

Результаты моделирования демонстрируют как переход от стратегии проведения маммографии каждые три года к проведению маммографии каждые 2 года в меньшей степени повышает соотношение вред/польза, чем переход от стратегии применения маммографии каждые 2 года к одному разу в год [10; 13]. Для женщин старшей возрастной группы отношение вред/польза оказывались эквивалентными в сценариях проведения маммографии каждые два и три года [13].

По мере совершенствования технологии скрининга, например путем внедрения цифрового томосинтеза, планируется провести дальнейшую оценку эффективности альтернативных сценариев скрининга и их влияния на баланс между пользой и вредом. Особо внимание будет уделено взаимодействию между развитием на уровне системы здравоохранения и уровнями,

включающими характеристики опухоли и индивидуальные характеристики пациента [13].

Выводы

Откалиброванная и валидированная модель способствует созданию перспективных инструментов поддержки принятия решений специалистами сферы здравоохранения путем обеспечения правильной оценки вреда и пользы от широкого применения программ скрининга рака.

Имитационное моделирование (simulation modeling) позволяет установить связь между инновационными достижениями в исследованиях злокачественных новообразований и наиболее эффективными стратегиями их внедрения в клиническую практику с целью получения максимальной пользы для конкретного пациента и снижения экономической нагрузки на популяционном уровне.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цифровая платформа «Московская медицина. Мероприятия». Андреев Д.А. Вебинар «Математические подходы к анализу медицинской деятельности по профилю «онкология». [Electronic resource]. 2022. URL: <https://events.niioz.ru/event/10766> (accessed: 06.04.2022).
2. National Cancer Institute. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Incubator Program for New Cancer Sites (U01 Clinical Trial Not Allowed) Webinar. [Electronic resource]. URL: www.youtube.com/watch?v=TRE4bGwNbEI (accessed: 06.04.2022).
3. Digital science press LLC, Etzioni R. Prostate Cancer Modeling: The CISNET Prostate Group [Electronic resource]. URL: <https://www.urotoday.com/video-lectures/localized-prostate-cancer/video/1974-prostate-cancer-modeling-the-cisnet-prostate-group-ruth-etzioni.html> (accessed: 06.04.2022).
4. American Society of Clinical Oncology. Mathematical Oncology [Electronic resource]. URL: <https://ascopubs.org/cci/collections/mathematical-oncology> (accessed: 06.04.2022).
5. Lee S.J., Li X., Huang H., Zelen M. The Dana-Farber CISNET Model for Breast Cancer Screening Strategies: An Update. *Med. Decis. Mak.* 2018; 38(1): 44S-53S.
6. van den Broek J.J., van Ravesteyn N.T., Heijnsdijk E.A., de Koning H.J. Simulating the Impact of Risk-Based Screening and Treatment on Breast Cancer Outcomes with MISCAN-Fadia. *Med. Decis. Making.* 2018; 38(1): 54S-65S.
7. Huang X., Li Y., Song J., Berry D.A. A Bayesian Simulation Model for Breast Cancer Screening, Incidence, Treatment, and Mortality. *Med. Decis. Mak. an Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 2018; 38(1): 78S-88S.
8. Munoz D.F., Xu C., Plevritis S.K. A Molecular Subtype-Specific Stochastic Simulation Model of US Breast Cancer Incidence, Survival, and Mortality Trends from 1975 to 2010. *Med. Decis. Mak. an Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 2018; 38(1): 89S-98S.
9. Alagoz O., Ergun M.A., Cevik M., Sprague B.L., Fryback D.G., Gangnon R.E., et al. The University of Wisconsin Breast Cancer Epidemiology Simulation Model: An Update. *Med. Decis. Making.* 2018; 38(1): 99S-111S.
10. Trentham-Dietz A., Alagoz O., Chapman C., Huang X., Jayasekera J., van Ravesteyn N.T., et al. Reflecting on 20 years of breast cancer modeling in CISNET: Recommendations for future cancer systems modeling efforts. *PLOS Comput. Biol.* 2021; 17(6): e1009020.

11. Андреев Д.А., Хачанова Н.В., Степанова В.Н., Башлакова Е.В., Евдошенко Е.П., Давыдовская М.В. Стандартизация моделирования прогрессирования хронических заболеваний // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2017. — №9–10. — С.12–24. [Andreev D.A., Hachanova N.V., Stepanova V.N., Bashlakova E.V., Evdoshenko E.P., Davydovskaya M.V. Standartizaciya modelirovaniya progressirovaniya hronicheskikh zabolevanij. Problemy standartizacii v zdavoohranenii. 2017; 9–10: 12–24. (In Russ).]
12. National Cancer Institute, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. CISNET Modeling Approach [Electronic resource]. URL: <https://cisnet.cancer.gov/modeling/index.html> (accessed: 06.04.2022).
13. Trentham-Dietz A., Kerlikowske K., Stout N.K., Miglioretti D.L., Schechter C.B., Ergun M.A., et al. Tailoring Breast Cancer Screening Intervals by Breast Density and Risk for Women Aged 50 Years or Older: Collaborative Modeling of Screening Outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(10): 700–712.
14. Mandelblatt J.S., Near A.M., Miglioretti D.L., Munoz D., Sprague B.L., Trentham-Dietz A., et al. Common Model Inputs Used in CISNET Collaborative Breast Cancer Modeling. *Med. Decis. Mak. an Int. J. Soc. Med. Decis. Mak.* 2018; 38(1): 9S–23S.
15. Plevritis S.K., Munoz D., Kurian A.W., Stout N.K., Alagoz O., Near A.M., et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000–2012. *JAMA.* 2018; 319(2): 154–164.
16. van den Broek J.J., Schechter C.B., van Ravesteyn N.T., Janssens A.C.J.W., Wolfson M.C., Trentham-Dietz A., et al. Personalizing Breast Cancer Screening Based on Polygenic Risk and Family History. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021; 113(4): 434–442.
17. Henderson T.O., Amsterdam A., Bhatia S., Hudson M.M., Meadows A.T., Neglia J.P., et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152(7): 444–454.
18. Yeh J.M., Lowry K.P., Schechter C.B., Diller L.R., Alagoz O., Armstrong G.T., et al. Clinical Benefits, Harms, and Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening for Survivors of Childhood Cancer Treated With Chest Radiation : A Comparative Modeling Study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(5): 331–341.