© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.24-006-08

HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-4-15-23

Результаты моделирования показателей деятельности онкологической службы при внедрении инновационных технологий для терапии IV стадии рака легких

С. А. СТЕРЛИКОВ[1], О. В. ЗЕЛЕНОВА[1], С. И. АБРАМОВ[1], В. М. ДАНИЛОВ[2], Ю. В. МИХАЙЛОВА[1], Н. А. ГОЛУБЕВ[1]

[1]ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

[2]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легких представляют серьезную медико-социальную проблему. Большинство случаев рака трахеи, бронхов, легкого выявляются в IV стадии, в связи с чем для повышения выживаемости пациентов предложена новая стратегия лечения, основанная на современных данных о мутагенезе и рецепторном статусе опухолевой клетки, имеющая персонализированный подход для каждого конкретного случая. Для принятия управленческих решений о внедрении инновационных лекарственных препаратов требуется прогноз ожидаемых результатов, выраженный в улучшении индикаторных показателей Государственной программы «Развитие здравоохранения». Установлено, что переход на новую стратегию химиотерапии рака легкого позволит снизить смертность от злокачественных новообразований на 1,2-0,7%, в том числе от рака легкого на 3,9%, а также одногодичную летальность на 3% для всех злокачественных новообразований, в том числе на 15% при раке легкого. При этом в течение 5 лет после внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается снижение индикатора «доля больных со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете 5 лет и более», что связано с особенностями методики его расчета.

Ключевые слова: рак легкого, химиотерапия рака легкого, эффекты совершенствования химиотерапии злокачественных новообразований

Для цитирования: Стерликов С. А., Зеленова О. В., Абрамов С. И., Данилов В. М., Михайлова Ю. В., Голубев Н. А. Результаты моделирования показателей деятельности онкологической службы при внедрении инновационных технологий для терапии IV стадии рака легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 15-23. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-15-23

Results of simulation of performance indicators for the oncological service when introducing innovative technologies for treatment of stage IV lung cancer

S. A. STERLIKOV[1], O. V. ZELENOVA[1], S. I. ABRAMOV[1], V. M. DANILOV[2], YU. V. MIKHAYLOVA[1], N. A. GOLUBEV[1]

[1]Federal Research Institute for Health Organization and Informatics by the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

[2]Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Malignant tumors of the trachea, bronchi, lungs represent a serious medical and social problem. Most cases of cancer of the trachea, bronchus, and lung are detected at stage IV, and therefore, to improve the survival of patients, a new treatment strategy is proposed based on modern data on mutagenesis and receptor status of tumor cells, which has a personalized approach for each specific case. To make managerial decisions about the introduction of innovative drugs, a forecast of expected results is required which should be improved indicators of the State Program On Healthcare Development. It has been found out that the transition to a new strategy for lung cancer chemotherapy will reduce mortality from malignant tumors by 1.2-0.7%, including lung cancer by 3.9%, as well as one-year case fatality by 3% for all malignant tumors, including 15% for lung cancer. At the same time, within 5 years after the introduction of the new strategy for lung cancer treatment, the indicator reflecting the proportion of patients with malignant tumors registered for 5 years or more is expected to decrease, which is related to specific parameters of the calculation method.

Key words: lung cancer, lung cancer chemotherapy, effects of malignant tumors chemotherapy improvement

For citations: Sterlikov S.A., Zelenova O.V., Abramov S.I., Danilov V.M., Mikhaylova Yu.V., Golubev N.A. Results of simulation of performance indicators for the oncological service when introducing innovative technologies for treatment of stage IV lung cancer. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 4, P. 15-23. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-4-15-23

Для корреспонденции:
Стерликов Сергей Александрович
E-mail: sterlikov@list.ru

Correspondence:
Sergey A. Sterlikovч
Email: sterlikov@list.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО), в том числе трахеи, бронхов, легких (ЗНТБЛ), представляют серьезную эпидемиологическую проблему. Так, в 2017 г. было зарегистрировано 62 175 больных ЗНТБЛ [1]. На диспансерный учет в 2017 г. взято 52 833 пациента с ЗНТБЛ [2], что также сопоставимо с числом впервые взятых на диспансерный учет впервые выявленных больных туберкулезом – 52 429. При этом 40,8% ЗНТБЛ было выявлено в IV стадии заболевания [2], что приводит к высокой одногодичной летальности (ОГЛ) этих пациентов – 49,6% [2], а также к высокой смертности от ЗНТБЛ (в 2017 г. она составила 34,2 на 100 000).

Таким образом, разработка методов лечения рака легких, особенно его поздних стадий, занимает важное место в снижении смертности от ЗНО.

Поскольку IV стадия ЗНТБЛ сопровождается отдаленным метастазированием (в том числе в печень), применение хирургических методов ограничено паллиативными циторедуктивными вмешательствами, а основное место в лечении занимает полихимиотерапия (ПХТ). Патоморфологический

субстрат рака трахеи, бронхов, легкого представлен в 85% немелкоклеточным вариантом, химиотерапия которого в настоящее время достигла предела своей эффективности. По данным Schiler et al. [8], медиана общей выживаемости при использовании четырех стандартных режимов химиотерапии IV стадии рака легкого (cisplatin and gemcitabine, cisplatin and docetaxel, carboplatin and paclitaxel, cisplatin and paclitaxel) составляет 7,9 мес., однолетняя выживаемость – 33%, а к окончанию второго года выживает лишь 11% пациентов. Помимо размера раковой клетки, важной является ее морфологическая характеристика как плоскоклеточной. Более половины случаев (около 55%) немелкоклеточного рака легких относится к неплоскоклеточному раку. Именно в отношении немелкоклеточного неплоскоклеточного (НМНП) рака легких была предложена [9, 10] новая стратегия дифференцированного лечения в зависимости от типа мутации раковой клетки и особенностей метастатического поражения внутренних органов (далее – стратегия), которая представлялась на конгрессах ESMO и ASCO в 2017 и 2018 г.

Развитие представлений о канцерогенезе как о процессе, обусловленном мутацией клеток, послужило основанием для разработки новых принципов лечения, основанных на применении моноклональных антител, включая стратегию лечения НМНП рака легких.

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR, ErbB-1) – трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста, принадлежит к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладающих внутренней тирозинкиназной активностью): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации рецептора, приводящие к гиперэкспрессии или повышению активности, могут являться причиной раковых заболеваний. Пациенты с IV стадией НМНП рака легких имеют мутацию EGFR+ в 17% случаев. Существующие схемы ПХТ практически не имеют лечебного потенциала.

Новый режим терапии, который рассмотрен в исследовании, включает 4 курса терапии комбинацией препаратов: атезолизумаб – 1 200 мг, паклитаксел© – 175-200 мг/м, карбоплатин – AUC 56, бевацизумаб – 7,515 мг/кг. Продолжительность каждого курса составляет 3 нед. В дальнейшем применяется поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Кривая выживаемости пациентов приведена в исследовании T. Mok et al. [7].

Этот же режим лечения предлагается для лечения НМНП рака без мутации ERFR с метастазами в печень (около 13% НМНП рака легких). Однако выживаемость пациентов с метастазами в печень ниже, чем при лечении НМНП рака с мутацией EGFR+. Тем не менее он пролонгирует медиану выживаемости по сравнению со стандартной ПХТ с 9,1 до 13,2 мес. Для моделирования использовали кривую выживаемости, приведенную в докладах M. A. Sochinski et al. [9, 10].

Кроме EGFR-мутации, на поверхности опухолевых клеток при раке легкого могут быть мутации ALK. Мутация ALK – это внутрихромосомная перестройка (транслокация) хромосомы, которая ведет к образованию химерного онкогена EML4-ALK. Обнаружение этого онкогена стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома данного заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения. Основной функцией этого рецептора является передача митотического сигнала, который стимулирует опухолевую клетку к делению. Только 6,5% НМНП рака легкого имеют данную мутацию. Для лечения пациентов с мутацией ALK+ используют терапию препаратом алектиниб, позволяющим достичь медианы выживаемости 34,8 мес. [5].

Остальные пациенты с IV стадией НМНП рака легких подвергаются лечению с использованием традиционной ПХТ до прогрессирования, после которого переводятся на лечение с использованием атезолизумаба («терапия второй линии»). Медиана выживаемости таких пациентов при использовании данного протокола лечения составляет 22,2 мес. [6].

Для простоты восприятия различных видов терапии рака легкого вышеописанные стратегии лечения были определены как «Технология EGFR+», «Технология ТМП», «Технология ALK+» и «Стандартная ПХТ».

Охват технологиями лечения НМНП рака легких и движение пациентов с НМНП раком легких при применении новой стратегии химиотерапии IV стадии рака легкого показаны на схеме (рис. 1).

Погодовые сведения о выживаемости пациентов с IV стадией НМНП рака легких систематизированы в табл. 1.

Погодовые различия показателя выживаемости определяли годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (табл. 2).

Цель исследования: определить влияние внедрения новой стратегии лечения IV стадии рака легких на индикаторные показатели Государственной программы «Развитие здравоохранения».

Материалы и методы

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких с мутацией EGFR+ была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости из исследования [7] функции $y = -0{,}1571Ln(x) + 1{,}1507$ ($R^2 = 0{,}88$).

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких без мутаций с метастазами в печень была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости, полученную в исследованиях [9, 10] функции $y = 1{,}0666e - 0{,}0402x$ ($R^2 = 0{,}97$).

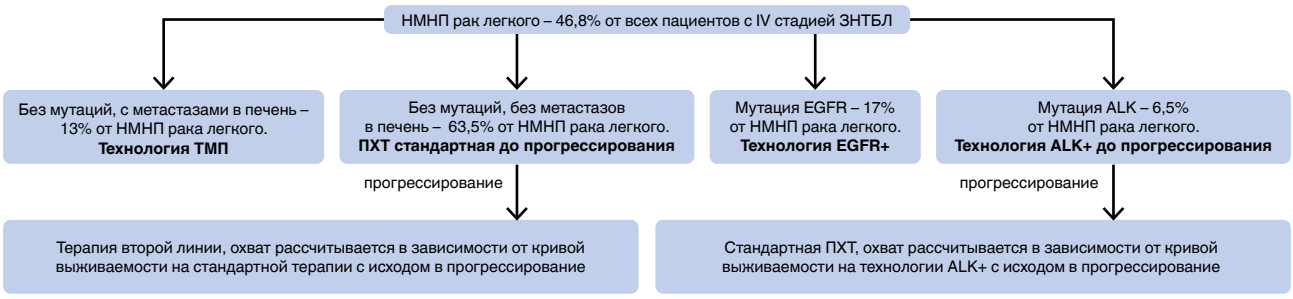

Рис. 1. *Схема применения различных технологий в рамках реализации новой стратегии лечения НМНП рака легких*

Fig. 1. *The diagram for using various technologies within implementation of the new strategy for treatment of non-squamous non-small cell lung cancer*

Ожидаемая пятилетняя выживаемость пациентов с НМНП раком легких с мутацией ALK+ была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости из исследования [5] функции $y = -0{,}114\ln(x) + 1{,}1061$ ($R^2 = 0{,}95$). При этом неблагоприятный исход кривой выживаемости для терапии с применением алектиниба заключался не в летальном исходе, а в прогрессировании, при котором пациент подлежит переводу на традиционную ПХТ рака легких. В связи с этим при неблагоприятном исходе в случае применения алектиниба для расчета ожидаемого момента смерти пациента использовали кривые выживаемости для традиционной химиотерапии немелкоклеточного рака легких [8].

Остальные пациенты с IV стадией НМНП рака легких подвергаются лечению с использованием традиционной химиотерапии до прогрессирования, после которого переводятся на лечение с использованием атезолизумаба («терапия второй линии»). Медиана выживаемости таких пациентов при использовании данного протокола лечения составляет 22,2 мес.

Для остальных пациентов с НМНП раком легких была использована кривая выживаемости из исследования [6], пятилетняя выживаемость пациентов была получена путем аппроксимации на кривую выживаемости функции $y = -0{,}291\ln(x) + 1{,}242$ ($R^2 = 0{,}99$).

Таблица 1. **Выживаемость пациентов с IV стадией рака легких при применении различных технологий его лечения**

Table 1. **Survival of patients with stage IV lung cancer using various treatment technologies**

Технологии лечения	Выживаемость пациентов на окончание года, доля					Источник данных
	1	2	3	4	5	
ПХТ	0,3264	0,1047	0,0393	0,0137	0,0048	[8]
ПХТ*	0,2000	0,031	0,0048	0,0007	0,0001	[9]
EGFR+	0,7857	0,6469	0,5880	0,5429	0,5079	[7]
ТМП	0,5783	0,3310	0,1671	0,0906	0,0491	[9]
ALK+*	0,6831	0,5636	0,3922	0,3835	0,3748	[5]
Терапия второй линии	0,5436	0,2860	0,1992	0,1155	0,0506	[6]

Примечание: * – исход прогрессирование

Таблица 2. **Годовые коэффициенты перехода на следующую ступень технологии/летальности**

Table 2. **Annual coefficients of transition to the next stage of technology/case fatality**

Технологии лечения	Годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (по годам наблюдения)				
	1	2	3	4	5
ПХТ	0,6736	0,2217	0,0654	0,0256	0,0089
ПХТ*	0,4564	0,2576	0,0868	0,0837	0,0649
EGFR+	0,2143	0,1388	0,0589	0,0451	0,035
ТМП	0,4217	0,2473	0,1639	0,0765	0,0415
ALK+*	0,3169	0,1195	0,1714	0,0087	0,0087
Терапия второй линии	0,4564	0,2576	0,0868	0,0837	0,0649

Примечание: * – переход на следующую ступень технологии

Погодовые различия показателя выживаемости определяли годовой коэффициент летальности или перехода на следующую ступень лечения (табл. 2).

Число сохраненных жизней рассчитывали как совокупную разницу между числом умерших пациентов при применении стратегии по сравнению с лечением пациентов по стандартной химиотерапии; показатель по годам рассчитывается с нарастающим итогом. Для расчета доли пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, использовали значения показателя только для первой годовой когорты, для которой рассчитывали применение терапии (пациенты, которые потенциально могли бы быть взяты на терапию в рамках стратегии в 2016 г.).

Оценку внедрения стратегии проводили на примере показателей эпидемиологии и оказания онкологической помощи в 2015, 2016 и 2017 гг. в целом по Российской Федерации. Источником информации о числе пациентов, взятых на диспансерный учет по поводу ЗНО, в том числе трахеи, бронхов, легких по стадиям заболевания, была форма № 7 Федерального статистического наблюдения «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2016 г. Источником информации о численности контингентов, состоящих на диспансерном наблюдении по поводу ЗНО (в том числе трахеи, бронхов, легких), в том числе состоящих на учете 5 лет и более, снятых с диспансерного учета в связи со смертью от ЗНО (в том числе от ЗНТБЛ), была эта же форма за 2017 г. Источником сведений о смертности от ЗНО (в том числе от ЗНТБЛ) была форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» за 2015, 2016 и 2017 гг.

Базовые значения показателей рассчитывали в соответствии с методикой [4].

Прогнозируемое число контингентов, состоящих на учете по поводу ЗНО (в том числе рака трахеи, бронхов, легких), в том числе состоящих на учете 5 лет и более, в 2021 г., и прогнозируемое число умерших от ЗНО (в том числе трахеи, бронхов, легких) рассчитывали методом построения линейных трендов (использовали функции: $y = 113165x + 3291552$; $R^2 = 1{,}0$ для всех ЗНО и $y = 3594x + 130244$; $R^2 = 0{,}99$ для ЗНТБЛ).

Прогнозируемое число контингентов при внедрении стратегии рассчитывали как прогнозируемое число контингентов, суммированное с числом сохраненных в результате внедрения стратегии жизней. При данном способе расчета пренебрегали возможной смертностью от других причин и выбытием пациентов без постановки на диспансерный учет на других территориях пациентов с раком легких с сохраненной жизнью в результате внедрения стратегии.

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

Ожидаемое число пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более (по состоянию на 2021 г.), рассчитывали как сумму ожидаемого (прогнозируемого методом линейного тренда по формулам: $y = 78340x + 1722211$; $R^2 = 1{,}0$ для всех ЗНО и $y = 2187x + 53100$; $R^2 = 0{,}99$ для ЗНТБЛ) числа пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, и числа сохраненных жизней у пациентов с НМНП раком легких, если бы они были зарегистрированы для лечения по стратегии в 2016 г. (т. е. для когорты пациентов, зарегистрированных для лечения в рамках стратегии в 2016 г.).

Ожидаемую долю пациентов с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, рассчитывали как отношение суммы ожидаемого числа пациентов, состоящих на учете более 5 лет, в 2021 г. и ожидаемого числа сохраненных жизней среди пациентов с НМНП раком легких, зарегистрированных в 2016 г., к сумме ожидаемой численности контингентов в 2021 г., построенной методом линейного тренда, и числа сохраненных к 2021 г. жизней среди всех пациентов с НМНП раком легких, зарегистрированных в период 2016-2020 гг.

Ожидаемый показатель смертности от ЗНО рассчитывали как умноженное на 100 000 отношение разницы ожидаемого (прогнозируемого методом линейного тренда по формулам: $y = -2907+300103$; $R^2 = 0{,}84$ для всех ЗНО и $y = -547x + 52075$; $R^2 = 0{,}62$ для ЗНТБЛ) числа умерших и числа сохраненных жизней для каждого года наблюдения к прогнозируемой методом линейного тренда (по функции $y = 218201x + 146204577$; $R^2 = 0{,}98$) среднегодовой численности населения.

Результаты исследования

Исходя из ожидаемого числа новых случаев ЗНТБЛ, за 5 лет в условиях 100%-ного внедрения стратегии ожидаемое число случаев лечения IV стадии ЗНТБЛ составило бы 55 105 случаев. В табл. 3 представлены ожидаемое число заболевших ЗНО, в том числе ЗНТБЛ, НМНП раком легких, ожидаемое число пациентов, взятых на лечение по различным технологиям, ожидаемое число сохраненных жизней, а также ожидаемое число сохраненных жизней для первой годовой когорты (что необходимо для расчета ожидаемой доли больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более).

Ожидается, что сохранение за счет различий выживаемости в течение 5 лет 14 066 жизней пациентов определенным образом скажется на эпидемиологических показателях не только рака легких, но и онкологических заболеваний в целом.

Для последующих расчетов представляется необходимым учесть тренд роста контингентов пациентов с ЗНО, в том числе состоящих на учете 5 лет и более, число умерших от ЗНО (включая умерших от ЗНТБЛ), а также ожидаемое число накопленных контингентов. Рассчитанные показатели, такие как ожидаемое число контингентов с ЗНО, в том числе состоящих на учете 5 лет и более, ожидаемое число

***Таблица 3*. Базовые прогнозируемые значения: число больных ЗНО, ЗНТБЛ, НМНП раком легких, число пациентов, подлежащих лечению в рамках новой стратегии лечения рака легких, и ожидаемый результат лечения при 100%-ном охвате пациентов лечением**

***Table 3*. Baseline predicted values: number of patients with malignant tumors, malignant tumors of trachea, bronchi and lungs, and non-squamous non-small cell lung cancer, the number of patients to be treated under the new strategy for lung cancer treatment and expected treatment result with 100% coverage of patients with treatment**

Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Итого
Ожидаемое число впервые выявленных больных ЗНО, взятых на диспансерный учет*	530 509	540 920	548 526	556 834	565 141	573 449	3 315 379
Ожидаемое число впервые выявленных больных ЗНТБЛ, взятых на диспансерный учет*	51 768	52 833	52 975	53 347	53 720	54 092	318 735
Ожидаемое число пациентов с ЗНТБЛ, выявленных на IV стадии*	22 564	2 3074	23 575	24 078	24 581	25 084	142 955
Из них – НМНП рак легких	10 549	10 787	11 021	11 256	11 491	-	55 105
Из них: EGFR+	1 793	1 834	1 874	1 914	1 954	-	9 368
ТМП	1 371	1 402	1 433	1 463	1 494	-	7 164
терапия второй линии	6 698	6 850	6 998	7 148	7 297	-	34 991
ALK	686	701	716	732	747	-	3 582
Ожидаемое число умерших от ЗНО при применении стандартной ПХТ	-	7 106	3 605	10 505	110 02	11 327	49 545
Ожидаемое число умерших от ЗНО при применении новой Стратегии лечения	-	3 555	6 223	7 650	8 637	9 424	35 479
Ожидаемое число сохраненных жизней	-	3 551	3 381	2 866	2 365	1 903	14 066
Ожидаемое число сохраненных жизней из когорты 2016 года**	-	3 551	-250	-589	-561	-510	1 642

Примечание: * – в 2016 и 2017 г. приведены фактические значения показателей,
** – отрицательное значение показателей связано с тем, что внедрение стратегии лечения рака легких по сравнению со стандартной ПХТ оказывает преимущественное влияние на одногодичную летальность

умерших от ЗНО (включая от ЗНТБЛ), ожидаемое число накопленных контингентов ЗНО и ЗНТБЛ при реализации стратегии, представлены в табл. 4.

Внедрение новой стратегии лечения рака легких окажет незначительное влияние на эпидемиологические показатели по ЗНО, однако существенное

***Таблица 4*. Ожидаемая динамика показателей заболеваемости, численности контингентов, одногодичной летальности и смертности пациентов с ЗНТБЛ**

***Table 4*. Expected changes of indicators of incidence, number of contingents, one-year case fatality and mortality of patients with malignant tumors of trachea, bronchi and lungs**

Показатель	2017	2018	2019	2020	2021
Прогнозируемые значения показателей без внедрения стратегии					
Число контингентов с ЗНО	3 630 567	3 744 212	3 857 377	3 970 542	4 083 707
на 100 000 населения	2 472,4	2 545,7	2 618,8	2 691,6	2 764,3
из них состоит на учете 5 лет и более	1 958 223	2 035 573	2 113 913	2 192 254	2 270 594
% к численности контингентов	53,9	54,4	54,8	55,2	55,6
Число контингентов ЗНТБЛ	141 051	144 619,7	148 213,7	151 807,7	155 401,7
на 100 000 населения	96,1	98,3	100,6	102,9	105,2
из них состоит на учете 5 лет и более	59 554	61 847,67	64 034,67	66 221,67	68 408,67
% к числу контингентов ЗНТБЛ	42,2	42,8	43,2	43,6	44,0
Умерло от ЗНО	290 662	288 475	285 568	282 661	2 79754
на 100 000 населения	197,9	196,1	193,9	191,6	189,4
целевой показатель [3]	196,9	192,8	191,4	190,0	189,5
Умерло от ЗНТБЛ	50 186	49 886,67	49 339,67	48 792,67	48 245,67
на 100 000 населения	34,2	33,9	33,5	33,1	32,7
ОГЛ пациентов с ЗНО	22,5	22,1	21,7	21,3	20,9
ОГЛ пациентов с ЗНТБЛ	49,6	49,0	48,8	48,3	47,9
Показатель	2017	2018	2019	2020	2021

Таблица 4. **Окончание**

Table 4. **Ending**

Прогнозируемые значения показателей при внедрении стратегии					
Число контингентов с ЗНО	3 634 118	3 747 593	3 860 243	3 972 907	4 085 610
на 100 000 населения	2 474,8	2 548,0	2 620,7	2 693,2	2 765,6
из них состоит на учете 5 лет и более	1 958 223	2 035 573	2 113 913	2 192 254	2 272 236
% к численности контингентов	53,9	54,3	54,7	55,0	55,5
Число контингентов ЗНТБЛ	144 602	148 001	151 079	154 173	157 305
на 100 000 населения	98,5	100,6	102,6	104,5	106,5
из них состоит на учете 5 лет и более	59 554	61 847,67	64 034,67	66 221,67	70 050
% к числу контингентов ЗНТБЛ	41,2	40,8	40,5	40,4	41,3
Умерло от ЗНО	287 111	285 094	282 702	280 296	277 851
на 100 000 населения	195,5	193,8	191,9	190,0	188,1
целевой показатель [3]	196,9	192,8	191,4	190,0	189,5
Умерло от ЗНТБЛ	46 635	46 505	46 474	46 428	46 343
на 100 000 населения	31,8	31,6	31,6	31,5	31,4
ОГЛ пациентов с ЗНО	21,8	21,4	21,0	20,6	20,2
ОГЛ пациентов с ЗНТБЛ	42,8	42,1	41,8	41,2	40,7
Относительные ожидаемые значения показателей при внедрении стратегии					
Снижение смертности от ЗНО, %	1,2	1,2	1,0	0,8	0,7
Снижение смертности от РТБЛ, %	7,1	6,8	5,8	4,8	3,9
Снижение ОГЛ от ЗНО, %	3,0	3,0	3,1	3,2	3,3
Снижение ОГЛ от ЗНТБЛ, %	13,8	14,0	14,4	14,7	15,0

влияние – на эпидемиологические показатели по ЗНТБЛ.

В результате внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается достаточно быстрый эффект в виде снижения одногодичной летальности от всех ЗНО на 3,0-3,2%, от ЗНТБЛ – на 13,8-15,0%. Это связано с тем, что большинство режимов в рамках новой стратегии окажут влияние уже в первый год лечения (рис. 2).

Существенно меньшая ожидаемая летальность пациентов, взятых на лечение в рамках новой стратегии, впоследствии частично компенсируется смещением летальности пациентов, которые умерли бы в первый год применения ПХТ на более поздние сроки.

Это находит отражение в динамике ожидаемого показателя смертности как от ЗНО, так и от ЗНТБЛ. Если в первый год в результате применения новой стратегии ожидается снижение показателя смертности от ЗНО на 1,2%, а от ЗНТБЛ – на 7,1%, то через 5 лет после применения новой стратегии ожидается снижение показателя смертности от ЗНО на 0,7%, а от ЗНТБЛ – на 3,9%. Это связано с тем, что у части пациентов смерть от ЗНО наступает в более поздние сроки. Тем не менее если вне внедрения новой стратегии лечения рака легких при естественном темпе развития эпидемической ситуации по ЗНО не ожидается достижения целевых показателей Государственной программы «Развитие здравоохранения» [3] (далее программа) в 2017-2020 гг., то внедрение новой стратегии лечения рака легких позволило бы достичь целевых показателей программы во все годы ее реализации.

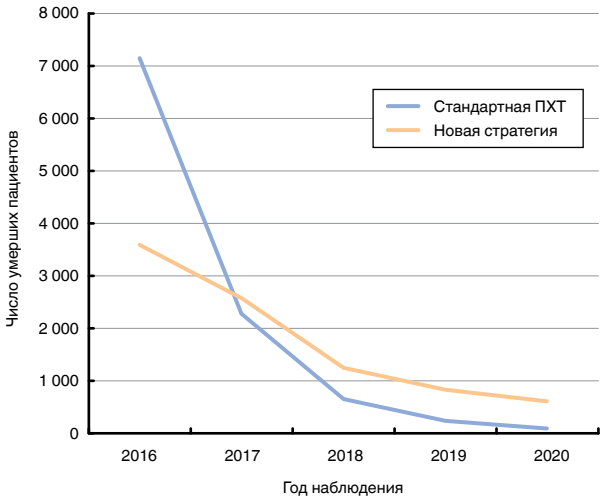

Рис. 2. *Ожидаемая летальность от IV стадии НМНП рака легких зарегистрированных для лечения в 2016 г. за пятилетний период наблюдения при применении стандартной ПХТ и новой стратегии лечения НМНП рака легких (в целом по РФ)*

Fig. 2. *Expected mortality from stage IV of non-squamous non-small cell lung cancer registered for treatment in 2016 over a five-year follow-up period using standard chemotherapy and the new treatment strategy for non-squamous non-small cell lung cancer (totally for the Russian Federation)*

На первый взгляд кажется парадоксальным, что через 5 лет после внедрения новой стратегии лечения рака легких ожидается снижение ожидаемой доли больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, на 0,1-0,3%, причем среди пациентов с ЗНТБЛ их доля снижается на 2,5-7,4%. Тем не менее это объясняется тем, что при реализации стратегии происходит быстрое накопление контингентов ЗНО, в то время как эффект от снижения летальности пациентов в результате увеличения пятилетней выживаемости начинает сказываться лишь на пятом году внедрения стратегии.

Следует упомянуть возможные вмешивающиеся факторы, которые могут оказать влияние на результаты, полученные в ходе моделирования. Снижать число сохраненных жизней (а следовательно, и влияние внедрения новой стратегии на эпидемические показатели по раку легкого) потенциально могут отказы части пациентов от лечения, а также летальность пациентов во время лечения от других причин. Вместе с тем имеются факторы, которые потенциально могут повышать результативность использования модели, например включение в лечение в соответствии с новой стратегией пациентов с НМНП раком легкого, выявленных в предыдущие годы, у которых получено прогрессирование процесса. Также увеличение доли больных НМНП раком легкого, выявленных в IV стадии заболевания (и, следовательно, подлежащих лечению в рамках данной стратегии), может увеличиваться в результате улучшения диагностической возможности для пациентов с ЗНТБЛ в результате внедрения современных технологий.

Заключение

Созданная модель демонстрирует, что в результате снижения летальности пациентов с ЗНТБЛ ожидается небольшое его влияние на показатель смертности от ЗНО, однако более существенное (3% и более) влияние на показатель одногодичной летальности от ЗНО. Влияние, оказываемое на показатель смертности пациентов от ЗНТБЛ, более существенное (от 4 до 7%). Наиболее существенное влияние внедрение новой стратегии лечения НМНП рака легких окажет на показатель одногодичной летальности пациентов с ЗНТБЛ (около 15%).

Также следует отметить, что использование в качестве целевого показателя доли больных с ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более, рассчитываемого по отношению к общему числу больных, состоящих на учете на окончание отчетного года, субоптимально, поскольку, как видно из примера, внедрение технологии, явным образом увеличивающей выживаемость пациентов, в краткосрочной (пятилетней) перспективе негативно влияет на показатель, рассчитываемый по рекомендованной методике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). - М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», 2018. – 250 с.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», 2018. – 236 с.
3. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. № 1640. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm (дата обращения: 20.02.2019).
4. Петрова Г. В., Грецова О. П., Каприн А. Д., Старинский В. В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей в онкологии: Методические рекомендации. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава РФ», 2014. – 41 с.
5. Camidge R. D. Treating Patients with advanced ALK + NSCLC: What don't we know? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.hkiof.org/pdf/Satellite%20Symposium_%20Ross%20CAMIDGE.pdf (Дата обращения: 30.01.2018).
6. Fehrenbacher L., Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D. R., Aix S. P., Han J., Gadgeel S. M., Hida T., Cortinovis D. L., Cobo M., Kowalski D. M., Marinis F., Gandhi M., Danner B., Matheny C., Kowanetz M., He P., Felizzi F., Patel H., Sandler A., Ballinger M., Barlesi F. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: A randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer // J. Thoracic Oncology. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. 1156-1170.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g.(zabolevaemost i smertnost). [*Malicious tumors in Russia in 2017. (Incidence and mortality)]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2018, 250 p.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoj pomoschi naseleniyu Rossii v 2017 g.* [The state of anti-cancer care for the population of Russia in 2017]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2018, 236 p.
3. On approval of the State Program of the Russian Federation On Healthcare Development. Edict no. 1640 by the RF Government as of December 26, 2017. (Epub.), Available: http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm (Accessed: 20.02.2019). (In Russ.)
4. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. *Kharakteristika i metody rascheta mediko-statisticheskikh pokazateley v onkologii: Metodicheskie rekomendatsii.* [Parameters and methods of calculation of medical statistical indices in oncology: guidelines]. Moscow, FGBU MNIOI Im. P.A. Gertsena Minzdrava RF Publ., 2014, 41 p.
5. Camidge R.D. Treating Patients with advanced ALK + NSCLC: What don't we know? (Epub.), Available: http://www.hkiof.org/pdf/Satellite%20Symposium_%20Ross%20CAMIDGE.pdf (Accessed: 30.01.2018).
6. Fehrenbacher L., Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D.R., Aix S.P., Han J., Gadgeel S.M., Hida T., Cortinovis D.L., Cobo M., Kowalski D.M., Marinis F., Gandhi M., Danner B., Matheny C., Kowanetz M., He P., Felizzi F., Patel H., Sandler A., Ballinger M., Barlesi F. Updated efficacy analysis including secondary population results for OAK: A randomized phase III study of atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J. Thoracic Oncology,* 2018, vol. 13, no. 8, pp. 1156-1170.

7. Mok T., Socinski M. A., Reck M., Jotta R., Lim D. W., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Lee A., Shankar G., Yu W., Kowanetz M., Lin W., Nishio M. IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/non-restricted/oncology/esmo-asia-2018/ESMO_Asia_2018_IMpower150_EGFR_Atezolizumab_Oral.pdf (Дата обращения: 30.01.2018).

8. Schiller J. H., Harrington D., Chandra P. B., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Jhonson D. H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 92-98.

9. Socinski M. A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. IMpower150: Overall survival analysis of a randomized phase III study of Atezolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab vs Chemotherapy + Bevacizumab in 1L Nonsquamous NSCLC. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://medically.roche.com/en/search/slideviewer.a61909f7-ca3f-420e-810f-0e04410c5aa0.html (Дата обращения: 30.01.2018).

10. Socinski M. A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovsky D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of Atezolizumab (Atezo) + Chemotherapy (Chemo) ± Bevacizumab (Bev) vs Chemo + Bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC // J. Clin. Oncol. – Vol. 36, 2018 (suppl; abstr 9002).

7. Mok T., Socinski M.A., Reck M., Jotta R., Lim D.W., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C.A., Barlesi F., Finley G., Lee A., Shankar G., Yu W., Kowanetz M., Lin W., Nishio M. IMpower150: an exploratory analysis of efficacy outcomes in patients with EGFR mutations. (Epub.), Available: https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/non-restricted/oncology/esmo-asia-2018/ESMO_Asia_2018_IMpower150_EGFR_Atezolizumab_Oral.pdf (Accessed: 30.01.2018).

8. Schiller J.H., Harrington D., Chandra P.B., Langer C., Sandler A., Krook J., Zhu J., Jhonson D.H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, pp. 92-98.

9. Socinski M.A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C.A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. IMpower150: Overall survival analysis of a randomized phase III study of Atezolizumab + Chemotherapy ± Bevacizumab vs Chemotherapy + Bevacizumab in 1L Nonsquamous NSCLC. (Epub.), Available: https://medically.roche.com/en/search/slideviewer.a61909f7-ca3f-420e-810f-0e04410c5aa0.html (Accessed: 30.01.2018).

10. Socinski M.A., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovsky D., Nogami N., Rodriguez-Abreu D., Moro-Sibilot D., Thonas C. A., Barlesi F., Finley G., Kelsch C., Lee A., Coleman S., Shen Y., Kowanetz M., Lopez-Chavez A., Sandler A., Reck M. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of Atezolizumab (Atezo) + Chemotherapy (Chemo) ± Bevacizumab (Bev) vs Chemo + Bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J. Clin. Oncol.,* vol. 36, 2018 (suppl; abstr 9002).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Стерликов Сергей Александрович
доктор медицинских наук, заместитель руководителя Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации по программному мониторингу.
Тел./факс: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.
E-mail: sterlikov@list.ru

Зеленова Ольга Владимировна
доктор медицинских наук, руководитель отделения клинико-экономической оценки медицинских технологий здравоохранения.
Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.
E-mail: zelenova@mednet.ru

Абрамов Сергей Иванович
главный специалист отделения медицинской статистики.
Тел./факс: +7 (495) 618-22-10.
E-mail: abramov@mednet.ru

Михайлова Юлия Васильевна
доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора.
Тел./факс: +7 (495) 618-32-68.
E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Голубев Никита Алексеевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделом статистики, заведующий медицинским отделом.
Тел./факс: +7 (495) 611-53-56.
E-mail: golubev@mednet.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254

Sergey A. Sterlikov
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head of Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation within Program Monitoring.
Phone/Fax: +7 (925) 507-82-21, +7 (495) 618-22-10.
Email: sterlikov@list.ru

Olga V. Zelenova
Doctor of Medical Sciences, Head of Department for Clinical and Economic Assessment of Medical Healthcare Technologies.
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.
Email: zelenova@mednet.ru

Sergey I. Abramov
Chief Specialist of Medical Statistics Department.
Phone/Fax: +7 (495) 618-22-10.
Email: abramov@mednet.ru

Yulia V. Mikhaylova
Doctor of Medical Sciences, Professor, First Deputy Director.
Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.
Email: mikhaylova@mednet.ru

Nikita A. Golubev
Candidate of Medical Sciences, Head of Statistics Department, Head of Medical Department.
Phone/Fax: +7 (495) 611-53-56.
Email: golubev@mednet.ru

Данилов Валерий Михайлович
Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, аспирант кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел./факс: +7 (473) 255-57-53.
E-mail: danilova1909@mail.ru

Valery M. Danilov
The Institute of Advanced Training of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Post Graduate Student of Oncology and Specialized Surgery Department.
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036.
Phone/Fax: +7 (473) 255-57-53.
Email: danilova1909@mail.ru

Поступила 28.03.2019

Submitted as of 28.03.2019