

Обзор математических моделей рака молочной железы

Юркова Ю.П.¹, Курылёв А.А.², Колбин А.С.^{2,3}

¹ — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² — ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова», Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Аннотация. *Актуальность.* Рак молочной железы (РМЖ) является сегодня в РФ лидирующей онкологической патологией. Использование новых методов лечения сопряжено со значительными затратами системы здравоохранения. Эпидемиологическое прогнозирование и планирование затрат на лечение РМЖ невозможно без построения его математической модели. *Цель.* Провести обзор литературы, посвящённой математическому моделированию РМЖ. *Материалы и методы.* Был проведён систематический обзор литературы путём поиска публикаций в базах данных (PubMed). Из 547 первично отобранных публикаций 20 были включены в конечный анализ. Не включённые публикации можно разделить на следующие группы: клиничко-экономические модели эффекта отдельных лекарств, модели эффективности скрининга, модели клеточного роста опухоли, модели оценки медицинских изображений (УЗИ, МРТ). *Результаты.* Эпидемиологическая модель РМЖ должна быть основана на данных регистров пациентов, при среднем времени наблюдения не менее 5 лет, построена с использованием метода Маркова, быть неомогенной. В модели необходимо выделить максимальное количество состояний, в том числе учитывать гистологический тип опухоли и стадию заболевания. *Выводы.* В РФ на сегодня не существует математической эпидемиологической модели РМЖ.

Ключевые слова: математическое моделирование; рак молочной железы; систематический обзор

Для цитирования:

Юркова Ю.П., Курылёв А.А., Колбин А.С. Обзор математических моделей рака молочной железы // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.45—54. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10072.

Overview of mathematical models of breast cancer

Yurkova YuP¹, Kurylev AA², Kolbin AS^{2,3}

¹ — FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

² — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

³ — Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

Abstract. *Rationale.* Breast cancer (BC) today is the leading oncologic pathology in Russia. The use of new treatments is associated with high healthcare costs. The epidemiological forecast and cost planning are not possible without the building of the mathematical model of BC. *Aim.* The perform a literature review of BC models. *Materials and methods.* The systematic literature review was performed by searching databases (PubMed). From 547 initially got publications 20 were included in the analysis. Not included publications could be divided into groups: pharmaco-economic model of particular drug, BC screening models, model of tumor growth, models of BC imaging (US, MRI). *Results.* BC epidemiologic mathematical model should be based on the patient data from national register, the time horizon should be not less than 5 years, it should be based on Markov modelling and be non-homogenous. The model has to differentiate several tumor types and disease stage. *Conclusion.* Today in Russia there is no epidemiologic mathematical model of BC.

Keywords: mathematical modelling; breast cancer; systematic review

For citations:

Yurkova YuP, Kurylev AA, Kolbin AS. Overview of mathematical models of breast cancer. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:45—54. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10072.

Актуальность

Несмотря на значительный прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ), появления большого числа новых эффективных химиопрепаратов, различных схем лечения, вариантов лучевого воздействия на опухоль, данное заболевание остаётся на первом месте среди других онкологических заболеваний у женщин в мире [1, 2].

В 2017 году в России было взято на учёт пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ 64 782 (70 293 зарегистрировано (без учёта посмертных), выявленных за 2017 год), из них выявлены активно 43,5 %. Общее число всех состоящих на учёте с данным диагнозом на конец 2017 года в России составило 669 636, что составляет 18,4 % всех состоящих на учёте пациентов по онкологическим заболеваниям на конец 2017 года. Летальность от РМЖ в 2017 г.

составила 3,2 %, РМЖ занимает 18-е место в России по летальности от злокачественных заболеваний [3].

В то же время сегодня для лечения РМЖ предлагаются новые лекарственные средства — таргетная терапия, пациентки с РМЖ получают высокотехнологичную медицинскую помощь. Все эти меры приводят к снижению летальности, но вместе с тем связаны с ростом затрат системы здравоохранения [4].

Возможность прогнозировать во времени летальность, долю пациентов с различной стадией заболевания, затраты на его лечение позволила бы более точно планировать расходы системы здравоохранения на лечение РМЖ. Однако такое прогнозирование абсолютно невозможно без построения математических эпидемиологических моделей.

Наиболее часто при моделировании течения онкологического процесса применяется моделирование с использованием цикла Маркова [5]. Этот способ характеризуется разделением любого процесса на конечное количество состояний, описание этих состояний и последующий расчёт вероятности перехода из одного состояния в другое. Моделирование с использованием цикла Маркова, в отличие от дерева принятия решений, лучше подходит для описания рецидивирующих заболеваний, к которым относится РМЖ [4].

Целью настоящего обзора был поиск и анализ уже разработанных моделей РМЖ.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели был проведён систематический обзор литературных данных, посвящённых этой теме, с последующей их критической оценкой. Методом настоящего исследования был систематический поиск и последующий обзор публикаций, посвящённых подходам к моделированию рака молочной железы.

Поиск осуществляли по базам данных электронных ресурсов. Поисковый запрос был сформулирован для базы данных MEDLINE (PubMed), в которой осуществляли поиск публикаций, вышедших за последние 29 лет (с 1991 по 2019 гг.). Такой же запрос использовали для поиска в других базах данных: Web of Science и Scopus.

Стратегия поиска и поисковый запрос

Поиск релевантных публикаций осуществляли с использованием следующего поискового запроса: *breast AND cancer AND markov AND model*.

Были разработаны и применялись следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения:

Публикации, описывающие модели рака молочной железы:

- нозология рака молочной железы;

- наличие Марковской модели;
- построение модели на реальных эпидемиологических данных.

Критерии исключения:

- статьи посвящённые только методологии моделирования;
- использующие данные симуляционных когорт;
- модели скрининга рака молочной железы;
- клинико-экономические и фармакоэкономические исследования;
- статьи с моделированием роста опухоли молочной железы и анализом диагностических рентгенограмм и маммограмм, МР-томограмм.

Отбор и анализ публикаций

По каждой публикации из списка, полученного в результате сформированного поискового запроса, оценивали соответствие её критериям включения и исключения. Применялась следующая схема анализа и проверки соответствия публикации критериям, указанным выше:

- оценка после прочтения названия;
- оценка после прочтения резюме;
- оценка после прочтения полного текста публикации.

По сформированному запросу было отобрано 547 статей, все они были изучены в соответствии со схемой оценки (рис. 1, 2).

Как видно из данных, представленных на рис. 1 и 2, для полнотекстового прочтения были отобраны 40 публикаций, которые были разделены на две группы:

- приняты для анализа и работы по построению эпидемиологической модели рака молочной железы;
- исключены из анализа.

По результатам проведённого отбора автором были отклонены 22 публикации, т. к. в них описывалась модель клеточного роста, или модель метастазирования, или отсутствовала сама модель (описана только методология построения модели или сравнение различных вариантов моделей), т. е. публикации соответствовали описанному ранее критерию исключения. В итоге, для дальнейшего анализа было выбрано 18 статей с периодом публикаций с 1999 по 2018 гг., описанные в которых модели РМЖ были детально проанализированы (табл. 1.).

Результаты

Как видно из данных, представленных в табл. 1, отобранные публикации были оценены по ряду критериев: объём выборки и характеристика популяции, количество состояний в модели, источник данных о вероятностях переходов в модели Маркова.

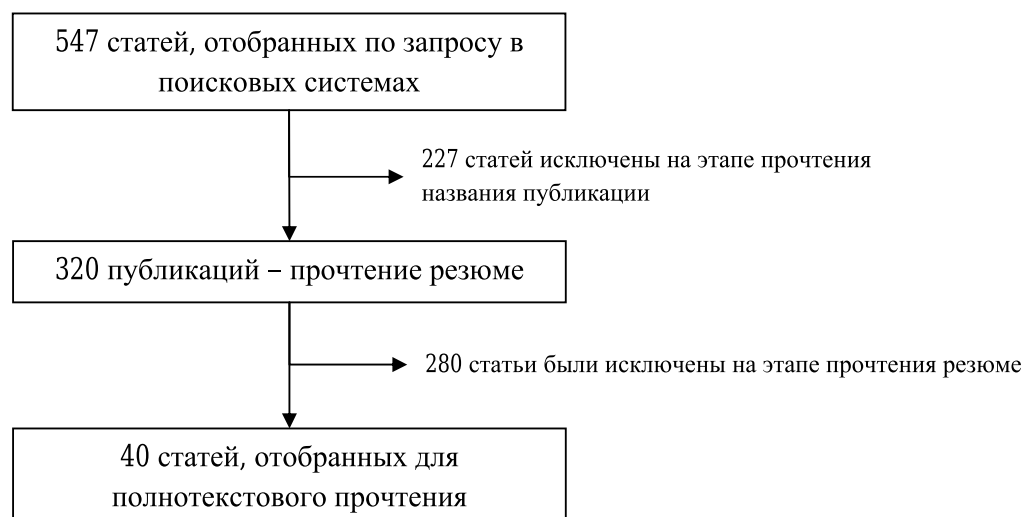


Рис. 1. Схематическое представление процесса отбора публикаций



Рис. 2. Диаграмма распределения публикаций

Объём выборки для построения модели в 7 из 18 статей не указывался, в тех публикациях, в которых авторы исследований указывали объём выборки, число включённых пациентов было в пределах от 1 до 10 000 пациентов. В исследовании *Taghipour S, et al.* [21] в выборку были включены 89 759 пациентов из Canadian National Breast Screening Studies, однако это исследование является моделью скрининга РМЖ. В 5 из 18 отобранных исследований приводятся модели скрининга РМЖ, т. е. они посвящены моделированию от момента начала скринингового исследования (маммография или УЗИ) до момента постановки ди-

агноза, и, таким образом, эти модели не описывают непосредственно РМЖ.

В 7 исследованиях авторами не указывались характеристики популяции пациентов, в 3 использовались базы данных: Surveillance Epidemiology and End Results Program (США) и Taiwanese multicenter cancer screening (TAMAC), база данных маммографических исследований. В других работах модели были построены на выборках пациентов с рецидивом рака молочной железы, отдалёнными метастазами или, наоборот, полностью исключались пациентки с раком *in situ* и отдалёнными метастазами или с опре-

Таблица 1

Характеристики исследований, включённых в анализ

№ п/п	Автор	Объём выборки, использованной для построения модели	Характеристики популяции, использованной для построения модели	Источник информации о частотах переходов в модели Маркова	Количество состояний в модели	Какие состояния в модели учтены	Гомогенная/негомогенная	Примечания
1	Abdollahian M [6]	Не указывается	Популяция носителей BRCA1/2	Разные источники, не основанные на эпидемиологических данных	6	• Здоров • Локальная опухоль • Метастатическая опухоль • Смерть от других причин • Профилактическая мастэктомия • Скрининг не проводился	гомогенная	-
2	Beauchemin C [7]	Не указывается	Не определена	Рандомизированные клинические исследования	3	• Нет прогрессирования • Прогрессирование • Смерть	неизвестно	-
3	Büyükdangaci-Alogan G [8]	Не приводится	Не приводится	На основании консенсуса врачей-онкологов	7	• Здоров • Получает гормональную терапию • Получает химиотерапию • Локальный рецидив • Пролечен после локального рецидива • Метастазы • Смерть	Не указывается	-
4	Carter KJ [9]	1 пациент	Пациентка 74 лет с микроинвазивной протоковой карциномой	Рандомизированные клинические исследования, отсутствуют эпидемиологические данные	5	• Здоров • Осложнения • Локальный рецидив • Метастазы • Смерть	гомогенная	-
5	Growthier MJ [10]	2 982 пациента, выборка использовалась для иллюстрации работы модели	2 982 пациента с РМЖ, из которых у 1 518 произошёл рецидив, из которых 1 075 умерли. Включено ещё 195 смертей у пациентов, у которых рецидива не наблюдалось. В качестве ковариаты рассматривался размер первичной опухоли	Использовались данные выборки пациентов	3	• Состояние после проведения хирургического лечения РМЖ • Рецидив • Смерть	Не указывается	-

6	Eulenburg C [11]	3 813 пациентов с впервые установленным диагнозом РМЖ	Не включались пациенты с РМЖ <i>in situ</i> и отдалёнными метастазами на момент установления диагноза, среднее время наблюдения пациентов 6,2 года	Использовались данные выборки пациентов	6	• Постановка диагноза • Регионарные метастазы • Дистантные метастазы • Смерть от РМЖ • Смерть от другого онкологического заболевания • Смерть от других причин	гомогенная	Анализ выживаемости проведён в группах различающихся по Т, рецепторному профилю опухоли (ЭР/ПР), и другим факторам (ИМТ, сопутствующие заболевания и др.)
7	Genser B [12]	270 пациентов, из которых 224 умерли за время наблюдения	Длительность наблюдения за пациентом не менее 1 года, только пациенты с отдалёнными метастазами	Использовались данные выборки пациентов	5	• Получает терапию • Полный ответ • Частичный ответ • Без изменений • Прогрессирование	гомогенная	В модели учтены три последовательные линии терапии, приводятся данные по выживаемости по каждой линии
8	Holland RR [13]	10 000 пациентов, без диагноза РМЖ. Модель ставит целью сравнить различные стратегии скрининга	База данных Surveillance Epidemiology and End Results Program (США)	Использовались данные выборки пациентов	Не указано	• Не указано	Не указано	Модель скрининга РМЖ
9	Hsu CY [14]	Не указано	База данных результатов маммографии	Не указано	Не указано	• Не указано	Не указано	Модель скрининга РМЖ, статья посвящена методологии моделирования
10	Hubbard RA [15]	Симуляционная выборка 1 000 пациентов	Не указано	нет	8	• Скрининговая маммография • Диагностическая маммография • Маммография+УЗИ • УЗИ • Диагноз по результату диагностической маммографии • Диагноз по результату УЗИ • Диагноз по результату Маммография+УЗИ • Биопсия	Не указано	Модель скрининга РМЖ
11	Hui-Min Wu G [16]	4 464	База данных TAMAS — Taiwanese multicenter cancer screening	Использовались данные выборки пациентов	3	• Норма • Доклинический скрининг • Диагноз	Не указано	Модель скрининга РМЖ для оценки роли наследственности
12	Lange JM [17]	2 936 пациентов	Время наблюдения 5,8 года, выборка пациентов использовалась для проверки и иллюстрации работы модели	Использовались данные выборки пациентов	4	• Здоров • Вторичный опухолевый процесс в контралатеральной МЖ • Вторичный опухолевый процесс в ипсилатеральной МЖ • Смерть	Не указано	Целью авторов была разработка модели заболевания как такового, выборка пациентов с РМЖ использовалась для валидации и проверки работы модели

Таблица 1 (продолжение)

Характеристики исследований, включённых в анализ

№ п/п	Автор	Объём выборки, использованной для построения модели	Характеристики популяции, использованной для построения модели	Источник информации о частотах переходов в модели Маркова	Количество состояний в модели	Какие состояния в модели учтены	Гомогенная/негомогенная	Примечания
13	Meier-Hürmer C [18]	2 746 пациентов из German Breast Cancer Study Group	Не указано	Использовались данные выборки пациентов	3	- Состояние после удаления первичной опухоли - Регионарный рецидив - Смерть или отдаленное метастазирование	Не указано	Целью авторов было построение модели инвалидизации, выборка пациентов с РМЖ использовалась для валидации и проверки работы модели
14	Robituchin M [19]	3 230	Представлены подробные характеристики выборки пациентов с учётом возраста, ЭР/ПР, HER2 и др.	Использовались данные выборки пациентов	5	- Здоров - Локальный рецидив - Регионарный рецидив - Метастазы - Смерть	Не указано	Работа посвящена адаптации данных канцер-регистров для построения модели, отдельно оцениваются группы HER2+/-, а также группы пациентов, получающих терапию трастузумабом или нет
15	Pérez-Ocón R [20]	300	Не представлены	Не представлены	4	- Химиотерапия - Гормонотерапия - Лучевая терапия - Без лечения	негомогенная	Горизонт моделирования 120 месяцев
16	Taghipour S [21]	89 759 пациентов из Canadian National Breast Screening Studies	Не представлены	Рассчитаны на основании данных выборки	4	- Здоров - Опухоль, выявленная при скрининге - Симптоматическая опухоль - Смерть	Не указано	Модель скрининга РМЖ для оценки роли наследственности
17	Witteveen A [22]	Число не указывается, случаи взяты из Netherlands Cancer Registry	Не представлены	Не указывается	7	- Здоров - Второй первичный РМЖ - Терапия второго первичного РМЖ - Рецидив (бессимптомный) - Рецидив (симптомный) - Ранняя терапия - Поздняя терапия	гомогенная	Представлены кривые вероятности рецидива для разных возрастных групп
18	Wong SM [23]	Не указано	Данные о выживаемости получены из Базы данных Surveillance Epidemiology and End Results Program (США)	Рандомизированные клинические исследования	4	- Диагноз РМЖ <i>in situ</i> - Здоров с РМЖ <i>in situ</i> - Жив с диагнозом инвазивный РМЖ - Смерть	Не указано	Модель учитывает качество жизни

делёнными иммуногистохимическими подтипами опухоли (HER2, BRCA 1 и BRCA 2, и др.).

Число состояний в цикле Маркова составило от 3 до 8, при этом в разных моделях выделялись разные состояния в цикле Маркова. Наиболее часто авторами разных моделей выделялись следующие состояния: здоров, прогрессирование, смерть, локальный рецидив, регионарный рецидив. Лишь в одном исследовании *Pérez-Ocón R, et al.* [20] авторы выделяют состояния, характеризующие этапы оказания медицинской помощи пациенткам с РМЖ, а именно: химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия. Вместе с этим авторы этой модели не рассматривают хирургическое лечение РМЖ, а также лечение регионарных и локальных рецидивов, что можно отнести к недостаткам такой модели.

Частоты переходов состояний в модели Маркова в четырёх публикациях рассчитаны на базе рандомизированных клинических исследований, в девяти использовались данные собственной выборки, в четырёх отсутствует информация о получении данных вероятности переходов между состояниями и в одном решение принималось на основании консенсуса врачей-онкологов (по опросникам).

Отдельно оцениваемой характеристикой каждой модели является её гомогенность. Гомогенность в моделях Маркова характеризуется тем, что вероятность перехода из одного состояния в другое не изменяется с течением времени. Однако, например, вероятность проведения хирургического лечения пациентке различается в зависимости от времени, прошедшего от момента постановки диагноза до выполнения хирургического лечения. Это означает, что негомогенная модель (модель, в которой вероятность перехода из одного состояния в другое меняется с течением времени) более точно описывает течение онкологического заболевания. При этом большинство авторов не указывают, является ли модель, построенная ими, гомогенной или нет, а из всех отобранных публикаций только модель, представленная *Pérez-Ocón R, et al.* [20], является негомогенной.

Обсуждение

Анализ разработанных ранее моделей показал, что характеристики представленных моделей существенно различаются. Исходя из анализа можно выделить ряд критериев, соблюдение которых при построении модели РМЖ будет обеспечивать

возможность построения модели, наиболее приближённой к реальной клинической практике. По нашему мнению, к таким характеристикам относятся:

- использование данных регистров пациентов;
- среднее время наблюдения за пациентами не менее 5 лет;
- использование данных регистров пациентов или сформированной на их основе выборки для расчёта частот переходов в модели Маркова;
- построения негомогенной модели;
- выделение максимально возможного количества состояний, характеризующихся в первую очередь различиями в объёме и виде оказываемой медицинской помощи;
- расчёт частот переходов в модели отдельно для разных возрастных групп пациентов, пациентов с разными стадиями заболевания, групп пациентов с различными характеристиками опухоли (экспрессия эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, HER2 статус).

После построения модели необходимо проведение её внешней и внутренней валидации. Наиболее подходящим источником данным в РФ для построения математической эпидемиологической модели РМЖ является Популяционный раковый регистр.

Выводы

На сегодняшний день разработанные модели РМЖ не позволяют получить всестороннюю оценку течения этого онкологического процесса.

Необходимость построения максимально полной модели РМЖ диктуется высокой заболеваемостью этим видом опухоли и необходимостью прогнозирования её течения, а также затрат на оказание помощи больным с РМЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Юркова Ю.П. — поиск публикаций и систематический обзор, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Курылев А.А. — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Колбин А.С. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юркова Юлия Петровна

SPIN-код: 4697-6433

Врач-статистик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Yurkova Yulia

SPIN-code: 4697-6433

Medical statistician of FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Колбин Алексей Сергеевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Курьлёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Литература / References

1. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии*. — 2013. — Т.59. — №3. — С.314-319. [VM. Merabishvili. Epidemiologiya i vyzhivaemost' bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. *Voprosy onkologii*. 2013;59(3):314-319. (In Russ).]
2. Семиглазов В.Ф. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы // *Вопросы онкологии*. — 2017. — Т.63. — №3. — С.375-384. [VF. Semiglazov Epidemiologiya i skrininyng raka molochnoj zhelezy *Voprosy onkologii*. 2017;63(3):375-384. (In Russ).]
3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году*. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. [Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu*. Moscow. MNIIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ).]
4. Колбин А.С. Научный анализ исходов в онкологии. особенности фармакоэкономической экспертизы // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2012. — Т.8. — №2. — С.87-93. [Kolbin AS. Nauchnyy analiz iskhodov v onkologii. osobennosti farmakoeconomicheskoy ekspertizy. *Medicinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012;8(2):87-93. (In Russ).]
5. Yang G. Neyman, Markov processes and survival analysis Lifetime Data Anal (2013) 19:393-411. DOI: 10.1007/s10985-013-9250-z
6. Abdollahian M, et al. A MDP model for breast and ovarian cancer intervention strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015 Mar;19(2):720-7. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2319246
7. Beauchemin C, et al. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2016 Jun;19(6):619-29. DOI: 10.3111/13696998.2016.1151431
8. Büyükdıngacı-Alogan G, et al. A decision-analytic model for early stage breast cancer: lumpectomy vs mastectomy. *Neoplasma*. 2008;55(3):222-8.
9. Karter KJ, et al. Analysis of Three Decision-making Methods: A Breast Cancer Patient as a Model. *Med Decis Making*. 1999;19:49-57. DOI: 10.1177/0272989X9901900107
10. Crowther MJ, et al. Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences. *Stat Med*. 2017 Dec 23;36(29):4719-4742.
11. Eulenburg C, et al. A Comprehensive Multistate Model Analyzing Associations of Various Risk Factors With the Course of Breast Cancer in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Cases. *Am J Epidemiol*. 2016 Feb 15;183(4):325-34. DOI: 10.1093/aje/kwv163
12. Genser B, et al. Joint modelling of repeated transitions in follow-up data—a case study on breast cancer data. *Biom J*. 2005 Jun;47(3):388-401.
13. Holland RR, et al. Life expectancy estimation with breast cancer: bias of the declining exponential function and an alternative to its use. *Med Decis Making*. 1999 Oct-Dec;19(4):385-93. DOI: 10.1177/0272989X9901900406
14. Hsu CY, et al. Bayesian negative-binomial-family-based multistate Markov model for the evaluation of periodic population-based cancer screening considering incomplete information and measurement errors. *Stat Methods Med Res*. 2018 Aug;27(8):2519-2539.
15. Hubbard RA, et al. Using semi-Markov processes to study timeliness and tests used in the diagnostic evaluation of suspected breast cancer. *Stat Med*. 2016 Nov 30;35(27):4980-4993. DOI: 10.1002/sim.7055
16. Hui-Min WuG, et al. A bayesian random-effects markov model for tumor progression in women with a family history of breast cancer. *Biometrics*. 2008 Dec;64(4):1231-7. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2007.00979.x
17. Lange JM, et al. A joint model for multistate disease processes and random informative observation times, with applications to electronic medical records data. *Biometrics*. 2015 Mar;71(1):90-101.
18. Meier-Hirmer C, et al. Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jun 20;13:80. DOI: 10.1186/1471-2288-13-80
19. Pobiruchin M. A method for using real world data in breast cancer modeling. *J Biomed Inform*. 2016 Apr;60:385-94. DOI: 10.1016/j.jbi.2016.01.017
20. Pérez-Ocón R. A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups. *Stat Med*. 2001 Jan 15;20(1):109-122.
21. Taghipour S. Using Simulation to Model and Validate Invasive Breast Cancer Progression in Women in the Study and Control Groups of the Canadian National Breast Screening Studies I and II. *Med Decis Making*. 2017 Feb;37(2):212-223.
22. Witteveen A, et al. Risk-based breast cancer follow-up stratified by age. *Cancer Med*. 2018 Oct;7(10):5291-5298. DOI: 10.1002/cam4.1760
23. Wong SM Breast cancer prevention strategies in lobular carcinoma in situ: A decision analysis. *Cancer*. 2017 Jul 15;123(14):2609-2617. DOI: 10.1002/cncr.30644

Статьи, включённые в анализ, отклонённые после прочтения полного текста и причины отклонения

№ п/п	Автор	Название	Решение	Причина отклонения
1	Seppä K, et al.	Estimating multilevel regional variation in excess mortality of cancer patients using integrated nested Laplace approximation	отклонена	Отсутствует марковская модель
2	Abdollahian M	A MDP model for breast and ovarian cancer intervention strategies for BRCA1/2 mutation carriers	включена	
3	Beauchemin C	A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada	включена	
4	Büyükdamgaci-Alogan G	A decision-analytic model for early stage breast cancer: Lumpectomy vs mastectomy	включена	
5	Carter KJ	Analysis of three decision-making methods: a breast cancer patient as a model	включена	
6	Col NF	Survival impact of tamoxifen use for breast cancer risk reduction: projections from a patient-specific Markov model	отклонена	Отсутствует описание состояний модели Маркова
7	Crowther MJ	Parametric multistate survival models: Flexible modelling allowing transition-specific distributions with application to estimating clinically useful measures of effect differences	включена	
8	Diaby V	Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial	отклонена	Отсутствует модель
9	Eulenburg C	A Comprehensive Multistate Model Analyzing Associations of Various Risk Factors With the Course of Breast Cancer in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Cases	включена	
10	Frederix GW	Time-dependent resource use and costs associated with different states of disease in patients diagnosed with HER-2-positive metastatic breast cancer	отклонена	Работа посвящена расчёту медицинских затрат
11	Genser B	Joint Modelling of Repeated Transitions in Follow-up Data — A Case Study on Breast Cancer Data	включена	
12	Gillard-Pioc S	Multi-state relative survival modelling of colorectal cancer progression and mortality	отклонена	Работа посвящена колоректальному раку
13	Gopalappa C	A Two-Step Markov Processes Approach for Parameterization of Cancer State-Transition Models for Low- and Middle-Income Countries	отклонена	Работа посвящена методу адаптации модели для развивающихся стран
14	Gupta C	Semiparametric Bayesian estimation of quantile function for breast cancer survival data with cured fraction	отклонена	Отсутствует марковская модель
15	Holland RR	Life Expectancy Estimation with Breast Cancer: Bias of the Declining Exponential Function and an Alternative to Its Use	включена	
16	Hsieh JC	Spatially Varying Coefficient Inequalities: Evaluating How the Impact of Patient Characteristics on Breast Cancer Survival Varies by Location	отклонена	Отсутствует марковская модель
17	Hsu CY	Bayesian negative-binomial-family-based multistate Markov model for the evaluation of periodic population-based cancer screening considering incomplete information and measurement errors	включена	
18	Hubbard RA	Using semi-Markov processes to study timeliness and tests used in the diagnostic evaluation of suspected breast cancer	включена	
19	Hui-Min Wu G	A Bayesian random-effects Markov model for tumor progression in women with a family history of breast cancer	включена	
20	Isheden G	Modelling breast cancer tumour growth for a stable disease population	отклонена	Описана модель роста опухоли
21	Jahn B	Lessons Learned from a Cross-Model Validation between a Discrete Event Simulation Model and a Cohort State-Transition Model for Personalized Breast Cancer Treatment	отклонена	Нет описания модели, представлены результаты кросс-валидации
22	Jin X	Multivariate parametric spatiotemporal models for county level breast cancer survival data	отклонена	Сравнение нескольких вариантов моделей

Статьи, включённые в анализ, отклонённые после прочтения полного текста и причины отклонения

Приложение 1 (продолжение)

№ п/п	Автор	Название	Решение	Причина отклонения
23	Khan HM	Model-based survival estimates of female breast cancer data	отклонена	Отсутствует марковская модель
24	Khan HM	Survival analysis for white non-Hispanic female breast cancer patients	отклонена	Отсутствует марковская модель
25	Krasnova L	Real-World Data on the Epidemiology and Treatment of HR +, HER2-Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Patients in Different Regions of Russia for Forming Markov Models of Management of Patients	отклонена	Нет описания параметров модели. Исползован метод анкетирования экспертов
26	Lange JM	A joint model for multistate disease processes and random informative observation times, with applications to electronic medical records data	включена	
27	Li Y	Modelling and analysing the dynamics of disease progression from cross-sectional studies	отклонена	Представлена модель клеточного роста опухоли
28	Meier-Hirmer C	Multi-state model for studying an intermediate event using time-dependent covariates: application to breast cancer	включена	
29	Meira-Machado L	Multi-state models for the analysis of time-to-event data	отклонена	Статья посвящена разным методам построения моделей и не содержит реальных данных
30	Newton PK	Spatiotemporal progression of metastatic breast cancer: a Markov chain model highlighting the role of early metastatic sites	отклонена	Представлена модель метастазирования опухоли в различные органы
31	Ocana-Riola R	Non-homogeneous Markov Processes for Biomedical Data Analysis	отклонена	Описана методология построения марковских моделей, данные по РМЖ взяты в качестве иллюстрации
32	Parikh AP	Network analysis of breast cancer progression and reversal using a tree-evolving network algorithm	отклонена	Модель клеточного роста опухоли
33	Pobiruchin M	A method for using real world data in breast cancer modeling	включена	
34	Pérez-Ocón R	A piecewise Markov process for analysing survival from breast cancer in different risk groups	включена	
35	Taghipour S	Using Simulation to Model and Validate Invasive Breast Cancer Progression in Women in the Study and Control Groups of the Canadian National Breast Screening Studies I and II	включена	
36	Tan KH	Quantifying the natural history of breast cancer	отклонена	Модель роста опухоли
37	Witteveen A	Risk-based breast cancer follow-up stratified by age	включена	
38	Wong SM	Breast cancer prevention strategies in lobular carcinoma in situ: A decision analysis	включена	
39	Yang G	Neyman, Markov processes and survival analysis	отклонена	Работа посвящена методологии моделирования с использованием цикла Маркова
40	Zhang Z	Bayesian variable selection in the accelerated failure time model with an application to the surveillance, epidemiology, and end results breast cancer data	отклонена	Описана методология построения марковских моделей, данные по РМЖ взяты в качестве иллюстрации