

*На правах рукописи*

Пензин Олег Владимирович

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ  
МИЕЛОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

03.01.09 – математическая биология, биоинформатика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Зарубина Татьяна Васильевна**

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук

**Швырёв Сергей Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Гусейнов Ариф Зиядович**

Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева», кафедра хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии, заведующий

доктор медицинских наук, доцент

**Карась Сергей Иосифович**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», отдел координации научной и образовательной деятельности, заведующий

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

**Боголепова Анна Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность проблемы.**

Онкологические заболевания занимают второе место по уровню смертности в РФ. Выбор эффективного и безопасного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) остается важной задачей. Химиотерапия (ХТ) противоопухолевыми препаратами применяется как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения онкологических заболеваний. Большинство противоопухолевых препаратов обладают низкой специфичностью в отношении опухолевых клеток, а их применение сопровождается проявлением неблагоприятных побочных эффектов. Такая близкая сопряженность лечебного и токсического эффектов является особенностью ХТ как метода лечения ЗНО (Белоусов Ю.Б., 2014).

Тяжелые токсические осложнения, возникающие вследствие ХТ, заметно ухудшают качество жизни пациента, а в отдельных случаях могут иметь летальные последствия. Это приводит к необходимости снижать дозы препаратов, прерывать или откладывать очередной курс лечения, что, в свою очередь, заметно понижает эффективность терапии онкологических заболеваний, так как зависимость эффекта от дозы препаратов не является линейной и поддержание ее на запланированном уровне является обязательной задачей при проведении ХТ. Считается, что снижение дозы препарата на 20% сопровождается понижением ожидаемой эффективности лечения на 50% (Bonadonna G. 1981. 1995, 2005; Чиссов В.И., 2008).

Токсическое действие противоопухолевых препаратов на кроветворение в красном костном мозге (миелотоксичность), приводящее к анемии и периферическим цитопениям (тромбоцитоз-, лейко- и нейтропении) – это наиболее распространенные (встречаются в 85-90% случаев) и клинически значимые побочные эффекты системного химиотерапевтического лечения (Рукавицын О.А., 2015). Для большинства современных противоопухолевых препаратов миелотоксичность является дозолимитирующим эффектом ХТ.

Прогнозирование возможных миелотоксических осложнений очередного курса химиотерапевтического лечения является важной задачей, решение которой позволило бы врачу-онкологу принять меры по их предупреждению или минимизации негативных последствий посредством назначения препаратов сопроводительной терапии, своевременной коррекции схемы или дозы химиотерапевтических препаратов. В специальной литературе встречаются работы, посвященные прогнозированию возможных миелотоксических осложнений ХТ. Однако разнообразие цитостатических препаратов и большое количество схем их назначения требуют продолжения исследований в данном направлении, так как существующие модели либо недостаточно

точные в своих прогнозах, либо ограничены конкретным ЗНО и/или некоторыми схемами его лечения.

### **Цели и задачи исследования.**

Целью настоящего исследования является разработка прогностической модели для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при химиотерапевтическом лечении солидных злокачественных новообразований у взрослых пациентов на основе клинических и лабораторных данных с использованием методов математической статистики.

Для достижения поставленной цели исследования было необходимо решить следующие задачи:

1. Изучить существующие способы оценки миелотоксических осложнений и определить уровни показателей периферической крови для установки тяжелой миелотоксичности на основе данных гематологического исследования.
2. Выявить информативные клинические и лабораторные параметры для создания прогностической модели на основе данных протоколов химиотерапевтического лечения и лабораторных исследований, накопленных в базе данных медицинской информационной системы медицинской организации (МИС МО).
3. Построить прогностическую модель, состоящую из функций на основе бинарной логистической регрессии и предназначенных для прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения: анемии, тромбоцитопении, лейкопении, нейтропении; оценить прогностические качества каждой из полученных регрессионных функций.
4. Разработать на основе созданной модели алгоритмическое обеспечение для модуля планирования химиотерапии МИС МО; оценить изменения прогностических качеств регрессионных функций на проспективной выборке и сравнить частоты миелотоксических осложнений до и после внедрения прогностической модели.

### **Методология и методы исследования**

Для решения указанных в работе задач использовались методы математической статистики и моделирования, в том числе корреляционный и регрессионный анализ, проведенный на деперсонифицированных клинических и лабораторных данных, накопленных в ходе рутинной клинической практики. Технически выгрузка данных осуществлялась из базы данных МИС МО с применением языка программирования Oracle PL/SQL для их агрегации в плоскую таблицу, пригодную для статистического анализа.

Непосредственного взаимодействия с пациентами, их персональными данными или медицинской документацией в рамках проведенной работы не осуществлялось.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Определенные на основании мирового опыта критерии тяжелой миелотоксичности химиотерапевтического лечения позволяют выделить случаи с наличием подобных осложнений на основе результатов гематологических исследований.
2. Полученные регрессионные функции обеспечивают возможность прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений до проведения очередного курса системного химиотерапевтического лечения солидных злокачественных новообразований.
3. Прогностическая модель сохраняет прогностическую точность на проспективной выборке. Модуль МИС МО для назначения химиотерапии со встроенной в него прогностической моделью информирует о возможной миелотоксичности планируемого курса лечения, что позволяет врачу-онкологу рассмотреть вопрос об оптимизации тактики проведения очередного курса лечения для предотвращения или снижения степени выраженности миелотоксических осложнений.

**Научная новизна.**

Впервые в РФ разработана прогностическая модель для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при различных режимах системной противоопухолевой ХТ у взрослых пациентов с солидными ЗНО с использованием бинарной логистической регрессии, позволяющая проводить оценку риска миелотоксичности на момент планирования очередного курса во время длительного химиотерапевтического лечения.

Для каждого вида миелотоксичности построена регрессионная функция на основе данных анамнеза пациента, результатов гематологического исследования и запланированных курсовых доз противоопухолевых препаратов: для постцитостатической анемии чувствительность (Se) составила 90,1%, специфичность (Sp) – 79,9%, для тромбоцитопении Se=89,6%, Sp=70,5%, для нейтропении Se=70,0%, Sp=60,2% и общей лейкопении Se=80,9%, Sp= 70,0%.

**Степень достоверности результатов исследования.**

Обоснованность полученных результатов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам с учётом особенностей изучаемых объектов, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа данных.

Достоверность полученных результатов обусловлена значительным суммарным количеством (47552 курса ХТ, проведенных 8119 пациентам) полученных и проанализированных деперсонифицированных записей о проведенном

химиотерапевтическом лечении, включавших клинические и лабораторные показатели до и после курса лечения. Проспективная выборка исследования для оценки результатов построения прогностической модели составляла практически половину (22750 курсов ХТ, проведенных 4049 пациентам) от всего объема данных, использованных в исследовании.

#### **Практическая значимость.**

Разработанная прогностическая модель была внедрена в автоматизированное рабочее место (АРМ) врача-онколога МИС МО для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при планировании очередного курса химиотерапевтического лечения солидных ЗНО у взрослых пациентов.

Регрессионные функции используют рутинные данные, доступные врачу-онкологу на момент назначения курса ХТ: сведения о пациенте и ЗНО, дозы препаратов и результаты гематологического исследования. В повседневной клинической практике результат прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений предоставляется в интерфейсе информационной системы в процессе планирования параметров как первого, так и последующих курсов химиотерапевтического лечения, привлекая внимание врача-онколога к возможной токсичности назначаемой терапии. Также алгоритмизированная прогностическая модель может быть встроена в АРМ врача-онколога других медицинских информационных систем, чтобы использоваться для прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения.

#### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение.**

В настоящее время прогностическая модель реализована в специальном программном модуле АРМ врача-онколога МИС МО «Асклепиус», используемым в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московская городская онкологическая больница №62 департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ») и в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения г. Москвы». Специальный программный модуль в составе МИС МО «Асклепиус» также доступен для других медицинских организаций, при внедрении у них АРМ врача-онколога с возможностью составления электронного документа «План химиотерапевтического лечения».

#### **Апробация.**

Апробация работы состоялась 16.10.2019 г. на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Основные положения и методы работы докладывались на заседаниях и научно-практических конференциях кафедры медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 16.05.2012 г., 02.10.2013 г., 25.06.2014 г. и 26.10.2016 г. Результаты и используемые подходы докладывались на конференциях:

- «MedSoft-Наука-2012», проводившейся в г. Москве 6-7 декабря 2012 г;
- «IT & Med`2016: Конференция для профессионалов в IT и здравоохранении», проводившейся в г. Москве 23.11.2016;
- «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний», проводившейся в г. Рязань 9-10 ноября 2017 г.

Также итоговые результаты работы были представлены и доложены на Всероссийском конкурсе молодых ученых в рамках XXI Российского онкологического конгресса, организуемого Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Комитетом молодых онкологов RUSSCO, Ассоциацией онкологов России (АОР), проводившейся в г. Москва 14-16 ноября 2017 г. – работа была отмечена дипломом за III место в конкурсе.

### **Публикации.**

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, представляющих собой печатные статьи в журналах, 3 из которых входят в перечень ВАК по специальности 03.01.09 Математическая биология, биоинформатика.

### **Объем и структура работы.**

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, который включает 61 отечественных и 77 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 43 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обосновывается актуальность темы, указаны цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

**В первой главе** представлен обзор данных литературы. В первом разделе приведено уточненное определение понятия химиотерапия ЗНО, как «использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки» (Переводчикова Н.И., 2011; Поддубная И.В., 1998). Приводится описание способов проведения ХТ и ее комбинаций с другими методами лечения онкологических больных.

Во втором разделе первой главы представлена характеристика токсических осложнений ХТ, рассмотрены клинические последствия развития миелотоксических осложнений. Указываются основные закономерности развития токсических эффектов: уязвимость активно пролиферирующих тканей, дозозависимость токсических эффектов. В третьем разделе рассмотрены способы коррекции и профилактики токсических осложнений для поддержания запланированной дозы химиопрепаратов.

В четвертом разделе первой главы рассмотрены существующие критерии для оценки степени выраженности токсических эффектов ХТ, которые разработаны известными международными медицинскими организациями и профессиональными ассоциациями, в том числе всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), National Cancer Institute (NCI), European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC), The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Оценка токсических повреждений костномозгового кроветворения проводится на основе количественных интервалов гематологических показателей рутинных лабораторных исследований периферической крови. Интервалы значений критериев оценки миелотоксичности для солидных опухолей из различных литературных источников приведены в Таблице 1 (НГН – нижняя границы нормы) и упорядочены по мере нарастания выраженности осложнения от своей верхней границы к нижней, так как при токсичности эти гематологические показатели снижаются.

**Таблица 1. Сравнение интервалов для определения степени миелотоксичности по критериям ВОЗ (1979 г.), NCI CTC v2.0 (1999г.), NCI CTCAE v5.0 (2017г.), ECOG (1982 г.) и EORTC/RTOG (1995 г.).**

Показатель	Критерий	I степень	II степень	III степень	IV степень
Концентрация гемоглобина в крови, г/л	<b>ВОЗ</b>	110 ~ 95	95 ~ 80	80 ~ 65	< 65
	<b>NCI CTC v2.0</b>	120 ~ 100	100 ~ 80	80 ~ 65	< 65
	<b>NCI CTCAE v5.0</b>	120 ~ 100	100 ~ 80	< 80, показаны трансфузии	Жизнеугрожающая анемия
	<b>ECOG</b>	120 ~ 100	100 ~ 80	79 ~ 65	< 65
	<b>EORTC/RTOG</b>	110 ~ 95	95 ~ 75	75 ~ 50	-
Количество тромбоцитов в крови, 10 <sup>9</sup> /л	<b>ВОЗ</b>	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	<25
	<b>NCI CTC v2.0</b>	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 10	<10
	<b>NCI CTCAE v5.0</b>	НГН ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	<25
	<b>ECOG</b>	НГН ~ 75,0	74,9 ~ 50,0	49,9 ~ 25,0	<25,0
	<b>EORTC/RTOG</b>	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	<25
Общее количество лейкоцитов в крови, 10 <sup>9</sup> /л	<b>ВОЗ</b>	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	<b>NCI CTC v2.0</b>	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	<b>NCI CTCAE v5.0</b>	НГН ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	<b>ECOG</b>	3,9 ~ 3,0	2,9 ~ 2,0	1,9 ~ 1,0	< 1,0
	<b>EORTC/RTOG</b>	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
Абсолютное количество нейтрофилов в крови, 10 <sup>9</sup> /л	<b>ВОЗ</b>	2,0 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	<b>NCI CTC v2.0</b>	2,0 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	<b>NCI CTCAE v5.0</b>	НГН ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	<b>ECOG</b>	1,9 ~ 1,5	1,4 ~ 1,0	0,9 ~ 0,5	< 0,5
	<b>EORTC/RTOG</b>	1,9 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5

Наиболее полное совпадение интервалов в шкалах оценки миелотоксичности у всех рассмотренных критериев отмечается на границе между умеренной токсичностью (II степень) и тяжелой токсичностью с выраженными реакциями, требующими коррекции или отсрочки очередного курса химиотерапевтического лечения (III степень). Эти границы были использованы в данной работе для выделения группы пациентов, имевших тяжелые токсические осложнения при проведении ХТ.

В пятом разделе первой главы рассмотрены научные работы по оценке риска и прогнозированию миелотоксических осложнений, которые можно разделить на две группы в соответствии с их дизайном:

- В «широких исследованиях» проанализировано множество схем лечения для различных заболеваний, в них представлены общие и универсальные критерии для оценки рисков миелотоксичности, которые можно преобразовать в простые балльные шкалы. Однако при решении задачи о прогнозе для конкретного пациента они могут оказаться недостаточно специфичными, предоставив результат о «промежуточном» риске осложнения (Barrett-Lee P, 2006; Elting LS, 2002; Lyman GH, 2011, 2015; Ray-Coquard I, 1999; Сакаева Д.Д., 2004).

- «Узконаправленные исследования» проводятся в отношении пациентов с определенными схемами лечения и/или нозологиями ЗНО. Как правило, они проводятся на меньших выборках, чем исследования из первой группы, в них описываются узкоспециализированные модели с более высокой прогностической точностью. Для их расчета требуются специальные приложения, что сильно ограничивает возможности и удобство их применения врачом онкологом в рутинной практике (Blay JY, 1998; Coiffier B, 2001; Nitron A, 2011; Pivot X, 2000; Ziepert M., 2008; Даценко П.В., 2009).

В обеих группах исследований, как правило, прогнозируется риск развития токсичности на весь период лечения или только несколько первых курсов, без возможности его уточнения перед началом каждого конкретного курса ХТ. В то время как современные клинические рекомендации (Снеговой А.В. и соавторы, 2015; Орлова Р.В. и соавторы, 2017) указывают на необходимость осуществлять пересчет уровня риска на момент планирования каждого очередного курса лечения для выбора тактики профилактики и контроля токсичности.

**Вторая глава** посвящена описанию материалов и методов исследования. Все клинические и лабораторные данные были получены с помощью обезличенной (деперсонифицированной) выгрузки из базы данных МИС МО «Асклепиус». Для исследования проводился сплошной отбор информации о проведенных курсах химиотерапевтического лечения, соответствующих следующим критериям включения в исследование:

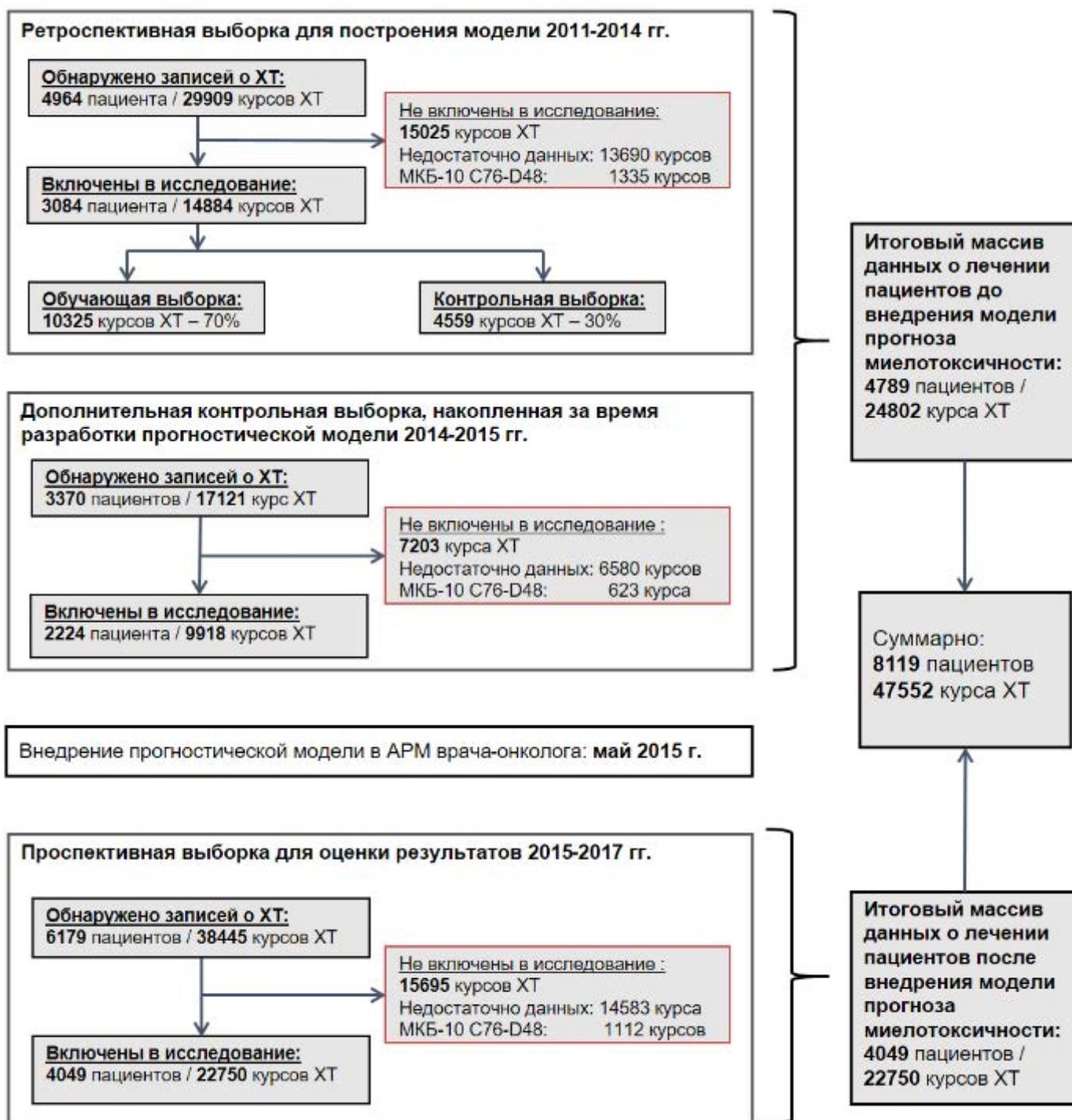
1. Пациент на момент получения курса химиотерапии старше ( $\geq$ ) 18 лет.
2. Основное заболевание пациента, по поводу которого проводился курс химиотерапевтического лечения – гистологически подтвержденное солидное злокачественное новообразование с точно установленной локализацией, за исключением гемобластозов, первично множественных ЗНО и опухолей *in situ*, а также солидных ЗНО, имеющих отдаленные метастазы в костный мозг. Таким образом, основное заболевание пациента должно было быть представлено в диапазоне кодов МКБ-10: **C00-C75**.
3. Полнота и корректность заполнения электронных медицинских документов: Плана лечения и Протокола химиотерапии. Не документированные в МИС МО курсы химиотерапевтического лечения не могли попасть в выборку исследования.
4. Наличие в электронной медицинской карте пациента результатов двух клинических анализов крови, выполненных за неделю до начала каждого курса лечения и в течение двух недель после его окончания.

Основное исследование и построение прогностических функций для модели проводились на ретроспективной выборке из 14884 курсов ХТ, проведенных 3084 пациентам, получившим химиотерапевтическое лечение по поводу злокачественных новообразований в ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» с января 2011 по январь 2014 года. Для проведения моделирования ретроспективная выборка была разделена на обучающую выборку (70% курсов), на которой строились регрессионных функции, и контрольную выборку (30% курсов), на которой созданные функции проходили валидацию.

За время разработки прогностической модели в 2014-2015 годах была накоплена дополнительная контрольная выборка, включившая 2224 пациента, получивших 9918 курсов ХТ. Вместе с ретроспективной выборкой 2011-2014 годов они сформировали итоговый массив данных о лечении пациентов до внедрения модели прогноза токсичности.

После внедрения прогностической модели в мае 2015 года с теми же критериями отбора был накоплен новый массив данных по май 2017 года, содержащий информацию о результатах лечения еще 4049 пациентов, которым было проведено 22750 курсов ХТ. На этой проспективной выборке была проведена оценка эффективности созданной прогностической модели.

Суммарно для работы были проанализированы данные о лечении 8119 пациентов, получивших 47552 курса ХТ с января 2011 года по май 2017 года. Диаграмма с порядком формирования выборок и массивов данных для исследования представлена на Рисунке 1.



**Рисунок 1. Сбор данных для исследования. Формирование выборок и массивов данных: до и после внедрения прогностической модели.**

Важным вопросом для оценки результатов использования созданной прогностической модели являлись представительность и сравнимость выборок пациентов в сформированных массивах данных о лечении пациентов до и после внедрения. Во всех выборках исследования женщины составляли около 60% пациентов, перевес в количестве проведенных курсов был более выраженным: пациентки-женщины получили около 65% курсов ХТ. Характеристика половозрастного состава представлена в Таблице 2.

**Таблица 2. Половозрастная характеристика массивов данных о проведённом химиотерапевтическом лечении пациентов, включенных в исследование.**

Характеристика	Массив данных до внедрения модели				После внедрения	
	2011-2014 гг.		2014-2015 гг.		2015-2017 гг.	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Колич. пациентов	1297 (42%)	1787 (58%)	889 (40%)	1335 (60%)	1628 (40%)	2421 (60%)
Колич. курсов ХТ	5295 (36%)	9589 (64%)	3440 (35%)	6478 (65%)	7905 (35%)	14845 (65%)
<b>Возраст пациентов на момент проведения курса ХТ:</b>						
Средний	56,5	55,7	59	56,0	59,4	56,5
Процентили	25	51	49	54	49	49
	50	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>60</b>	<b>57</b>	<b>58</b>
	75	63	64	65	63	64

Среди основных диагнозов, по поводу которых проводилась ХТ, преобладают злокачественные новообразования молочной железы, яичника, желудочно-кишечного тракта, легких. Всего для кодирования основных заболеваний пациентов, включенных в ретроспективную выборку исследования, были использованы 197 различных шифров диагнозов по МКБ-10, представляющих 60 трехзначных рубрик из 69, представленных в диапазоне С00–С75. Более подробное распределение наиболее распространенных нозологий ЗНО представлено в Таблице 3.

**Таблица 3. Распределение пациентов по нозологиям основного заболевания.**

Нозологическая форма основного заболевания (трехзначные рубрики МКБ-10)	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	2011-2014 гг.		2014-2015 гг.		2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
<b>С50</b> - ЗНО молочной железы	631	20%	528	23%	1019	25%
<b>С18+С19+С20</b> - ЗНО толстой и прямой кишки («колоректальный рак»)	539	17%	462	20%	835	21%
<b>С16</b> - ЗНО желудка	332	11%	223	10%	399	10%
<b>С34</b> - ЗНО легких	273	9%	199	9%	358	9%
<b>С56</b> - ЗНО яичника	258	8%	173	8%	279	7%
<b>С25</b> - ЗНО поджелудочной железы	135	4%	80	4%	155	4%
<b>С32</b> - ЗНО гортани	109	4%	40	2%	90	2%
<b>С15</b> - ЗНО пищевода	68	2%	55	2%	84	2%
<b>С67</b> - ЗНО мочевого пузыря	68	2%	45	2%	68	2%
Прочие нозологии ЗНО ( <b>С00-С75</b> )	671	22%	459	21%	762	19%
Всего пациентов	3084	100%	2224	100%	4049	100%

Следует отметить, что структура нозологий не имеет существенных отличий между ретроспективной, дополнительной и проспективной выборками – совпадают ранги ЗНО по распространённости среди пациентов в каждой из выборок и наблюдается незначительная разница долей от общего числа пациентов между выборками.

Всего в 14884 протоколах ХТ ретроспективной выборки было обнаружено 316 различных сочетаний международных непатентованных наименований (МНН) химиопрепаратов. Распределение частоты встречаемости в выборке для них неоднородное, так схема FOLFOX (Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил) встретила в 1922 курсах ХТ, в то время как более двухсот сочетаний химиопрепаратов встречались менее чем в 10 протоколах лечения. Если расположить сочетания

препаратов от часто встречающихся к редким, то получается распределение с выраженной асимметрией, где основное количество курсов ХТ приходится на 12 часто используемых схем, которые представлены в Таблице 4. Таким же образом распределены частоты применяемых схем лечения и в дополнительной, и в проспективной выборках – те же 12 схем лечения покрывают 56% курсов проведенной ХТ, а на оставшиеся 44% курсов лечения приходится несколько сотен сочетаний химиопрепаратов.

**Таблица 4. Частоты наиболее распространенных схем химиотерапии по курсам ХТ.**

Схемы химиотерапии. (МНН действующих веществ в алфавитном порядке)	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	2011-2014 гг.		2014-2015 гг.		2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
<b>FOLFOX</b> (Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	1922	13%	1133	11%	1712	8%
<b>FOLFIRI</b> (Иринотекан, Кальция фолинат, Фторурацил)	1671	11%	1011	10%	1705	7%
<b>monoT</b> (Паклитаксел)	849	6%	861	9%	<b>4563*</b>	<b>20%*</b>
<b>DCF+FOL</b> (Доцетаксел, Кальция фолинат, Фторурацил, Цисплатин)	731	5%	247	2%	69	0%
<b>GC</b> (Гемцитабин, Карбоплатин)	653	4%	260	3%	479	2%
<b>FOLFIRINOX</b> (Иринотекан, Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	647	4%	512	5%	885	4%
<b>PG</b> (Гемцитабин, Цисплатин)	530	4%	269	3%	457	2%
<b>monoP</b> (Цисплатин)	433	3%	274	3%	820	4%
<b>VinoG</b> (Винорельбин, Гемцитабин)	412	3%	131	1%	305	1%
<b>FOLFOX+Be</b> (Бевацизумаб, Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил)	407	3%	130	1%	177	1%
<b>CT</b> (Карбоплатин, Паклитаксел)	396	3%	617	6%	1223	5%
<b>VinoCap</b> (Винорельбин, Капецитабин)	369	2%	126	1%	281	1%
<b>Итого</b> по 12 наиболее распространенным схемам:	<b>9020</b>	<b>61%</b>	<b>5571</b>	<b>56%</b>	<b>12676</b>	<b>56%</b>

Важно отметить ключевое отличие проспективной выборки: возросшую частоту использования монотерапии паклитакселом (схема monoT, отмеченная звездочкой «\*» в Таблице 4) – частота выросла с 6-9% в массиве данных до внедрения, до 20% в массиве данных после внедрения. Такое увеличение числа курсов связано с внедрением в клиническую практику режима еженедельных введений паклитаксела в течение 12 курсов ХТ, для которого была показана высокая эффективность, хорошая переносимость и возможность использования как у больных метастатическим раком молочной железы, так и в адьювантных программах при ранних формах заболевания (Sprano J.A. et al, 2008, 2015; Артамонова Е.В., 2014; Стенина М.Б., 2015). Из всего объема монотерапии паклитакселом 3078 (14%) курсов в проспективной выборке относятся именно к монотерапии ЗНО молочной железы (в ретроспективной выборке таких курсов было 476 (3%). Данная диспропорция была учтена при анализе результатов исследования.

Если рассмотреть сами химиопрепараты, составляющие схемы лечения, то их количество на порядок меньше. Так, более 70% (223 из 316) встретившихся в

ретроспективной выборке сочетаний могут быть составлены всего 23 препаратами, а хотя бы один из этих 23 препаратов входит в состав 97% (308 из 316) схем проведенной ХТ. Частота назначений паклитаксела увеличивается с 2015 года в связи с использованием монотерапии с еженедельным введением.

Средства первичной и вторичной профилактики миелотоксичности – стимуляторы миелопоэза – применялись редко. Чаще всего использовался Филграстим, гранулоцитарный колониестимулирующий (Г-КСФ) фактор, который назначался при проведении 1038 (4,2%) курсов ХТ до внедрения прогностической модели (2011-2015 гг.) и 1391 (6,1%) курсов ХТ после внедрения прогностической модели (2015-2017 гг.). Другие стимуляторы миелопоэза: Пэгфилграстим, Ленограстим, Дарбэпоэтин альфа, Эпоэтин бета, Эпоэтин альфа применялись крайне редко – суммарно в 0,3-0,5% курсов ХТ.

Для каждого курса ХТ, включенного в исследование, были собраны значения 92 независимых переменных: антропометрические данные пациента - 6 показателей; общий анализ крови - 12 показателей; биохимический анализ крови - 10 показателей; характеристика курса ХТ - 15 показателей, в том числе 12 самых распространенных схем ХТ в виде бинарных переменных; данные о миелотоксичности после прошлого курса ХТ - 4 показателя; химиопрепараты, использованные в курсе в виде независимых переменных - 23 показателя (курсовая доза/площадь поверхности тела); препараты сопроводительной терапии - 8 показателей (курсовая доза/площадь поверхности тела); основной диагноз - 14 самых распространенных нозологий в виде бинарных переменных и порядковая переменная для стадии заболевания (0-IV).

Перед построением регрессионных функций для всех количественных переменных была проверена гипотеза о нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова и получены их описательные статистики. Результат этого анализа показал необходимость использования непараметрических критериев для сравнительных тестов. Сравнение гематологических показателей до и после курса ХТ проводилось с помощью критерия знаков для связанных выборок и критерия знаковых рангов Вилкоксона. Для выявления коллинеарных независимых переменных проводился корреляционный анализ с определением парных коэффициентов корреляции непараметрическими методами по Спирмену и Кендаллу.

Учитывая большое количество протоколов и возможных предикторов, использовалась реализация алгоритма логистической регрессии с методом последовательного включения. Регрессионная функция строилась на основе одной наиболее значимой переменной, а затем, по мере добавления оставшихся переменных, оценивалось воздействие каждой переменной (Бююль А., 2005). Для улучшения прогностических качеств построенные алгоритмом функции модифицировались

вручную путем замены переменных на коллинеарные и инженерии признаков. Во все регрессионные функции включалась константа.

Оценка прогностических качеств полученных регрессионных функций производилась с помощью показателя площади под ROC-кривой (AUROC), представляющего собой интегральную характеристику качества бинарной классификации при всех возможных уровнях чувствительности и специфичности вне зависимости от выбора порогового значения [89]. Каждая отдельная точка данной кривой демонстрирует значения чувствительности и специфичности при одном из возможных пороговых значений регрессионной функции (Hosmer D.W., 2013). Дискриминационная способность прогностической функции считается идеальной (чувствительность  $Se=100\%$  и специфичность  $Sp=100\%$ ) при площади под графиком ROC-кривой (AUROC) равной 1,000; высокой при значении площади под ROC-кривой выше 0,900; достаточной при значении в интервале от 0,800 до 0,899, приемлемой – от 0,700 до 0,799 (Паклин Н.Б., 2013). Сравнение дискриминационной способности прогностических функций между собой осуществлялось с помощью z-теста, также основанного на методике сравнения площадей под ROC-кривыми (Hanley J.A., 1983; DeLong E.R., 1988).

Определение оптимального порогового значения (точки отсечения) выполнялось таким образом, чтобы обеспечить максимальную сумму показателей чувствительности и специфичности регрессионной функции; при близком значении таких сумм у нескольких точек отсечения выбиралась точка с наибольшим значением чувствительности. Для оценки результатов внедрения созданной в работе прогностической модели проводилось сравнение частот развития осложнений с помощью критерия Хи-квадрат.

**Третья глава** посвящена описанию полученных результатов и их обсуждению. Во время предварительного исследования полученной ретроспективной выборки были рассчитаны описательные статистики и проверены гипотезы о распределении показателей, а также проведен анализ сопряженности и определение парных корреляций между предикторами.

Для оценки развития тяжелых токсических осложнений после ХТ выбиралась граница между II и III степенями, указанная в большинстве из существующих критериев миелотоксичности, представленных в Таблице 1. Учитывая различное время «жизни» форменных элементов в крови, были определены пороговые значения для разницы между их уровнями до и после курса лечения, а также величина снижения соответствующего гематологического показателя в зависимости от времени циркуляции клеток периферической крови. Условия для установки признака «тяжёлое миелотоксическое осложнение развилось после курса химиотерапии»:

- Анемия – концентрация гемоглобина после проведения курса ХТ составляла менее **80 г/л**, при снижении от уровня до начала курса не менее, чем на 7,5 г/л.
- Тромбоцитопения: тромбоциты менее  **$50 \cdot 10^9/\text{л}$** , снижение  $\geq 12,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .
- Нейтропения: нейтрофилы менее  **$1,0 \cdot 10^9/\text{л}$** , снижение  $\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .
- Лейкопения: лейкоциты менее  **$2,0 \cdot 10^9/\text{л}$** , снижение  $\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ .

В противном случае устанавливался признак «тяжелое осложнение не развилось». В итоге в каждой строке выборки были заполнены бинарными значениями 4 зависимых переменных, обозначающих развитие определенного вида миелотоксичности по окончании курса ХТ. Дополнительно были рассчитаны 4 переменных, демонстрирующие наличие миелотоксичности во время предыдущего курса ХТ у данного пациента.

Химиотерапевтическое лечение – это длительный процесс, занимающий от нескольких месяцев до нескольких лет, поэтому в ретроспективную выборку для большинства пациентов вошло несколько курсов химиотерапии. В ходе построения регрессионных функций было проверено 2 способа формирования обучающей выборки для проведения анализа:

- «Строго один курс на каждого пациента» – случайно отбирался один курс ХТ из имеющихся на пациента. Объем обучающей выборки составил 3084 курса ХТ из 14884 по количеству уникальных пациентов в ней (только 21% от всего объема ретроспективной выборки);
- «Несколько курсов на одного пациента» – допускалось наличие в обучающей выборке несколько курсов ХТ на одного пациента. Объем случайно сформированной обучающей выборки был увеличен до 70% от всей ретроспективной выборки (10325 курсов ХТ из 14884). В этом случае присутствие частично связанных наблюдений могло повлиять на корректность регрессионного анализа и его результатов.

Для каждого из 4 осложнений было проведено по 100 статистических экспериментов с обоими способами случайного формирования обучающей выборки. Показателей AUROC при допущении использования нескольких курсов на одного пациента оказались значимо выше (наибольшее значение критерия Манна-Уитни  $U=59,5$ ;  $p<0,001$  для всех 4 функций). Для окончательной проверки пригодности полученных функций для внедрения в исследование была запланирована дополнительная контрольная выборка.

Данное исследование проводилось исходя из предположения о возможности построения общей прогностической модели миелотоксичности вместо трудно выполнимого моделирования для каждого ЗНО и/или существующих схем его ХТ лечения. В итоге в регрессионную функцию для прогноза миелотоксической анемии вошли курсовые дозы 4 препаратов, для тромбоцитопении – 5, для лейкопении – 6, для

нейтропении – 9 препаратов. Признаки использования определенной схемы ХТ не были отобраны ни в одно из уравнений модели.

Полный список предикторов, включенных в каждую из полученных в ходе исследования функций прогностической модели, представлен в Таблице 5. Во все 4 регрессионные функции вошли только два предиктора: курсовая доза химиопрепарата *этопозид* и порядковый номер курса лечения. Сразу в 3 регрессионные функции входили уровень *гематокрита* (заменивший в ходе обучения концентрацию гемоглобина), количество *лейкоцитов* и *лимфоцитов*. Еще 10 входных переменных использовались одновременно в двух регрессионных функциях.

**Таблица 5. Значение коэффициентов и уровень значимости предикторов для включения их в уравнения регрессионных функций модели миелотоксичности.**

Предиктор модели	Анемия	Тромбоцитопения	Нейтропения	Лейкопения
<b>Клинические и лабораторные показатели, использованные в модели:</b>				
Номер курса(натуральное число)	-0,066 (p<0,001)	-0,049 (p=0,015)	-0,040 (p<0,001)	-0,091 (p<0,001)
Возраст (полных лет)	-0,027 (p<0,001)		-0,008 (p=0,009)	
Пол пациента - женский (бинарный признак)			0,245 (p=0,004)	
Стадия (натуральное число)	-0,122 (p<0,001)			
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,137 (p<0,001)	0,202 (p<0,001)	-0,111 (p<0,001)	
Нейтрофилы (доля в %)			0,019 (p<0,001)	0,029 (p<0,001)
Лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	-0,281 (p=0,001)	-0,445 (p<0,001)		-0,963 (p<0,001)
Гематокрит (%)	-0,228 (p<0,001)		-0,017 (p<0,001)	-0,054 (p<0,001)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)		-0,007 (p<0,001)		
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)		-0,991 (p<0,001)		
Средний объем эритроцита (фл)			0,027 (p<0,001)	0,028 (p<0,001)
Нейтропения в анамнезе (бинарный признак)			0,707 (p<0,001)	0,751 (p=0,002)
Лейкопения в анамнезе (бинарный признак)			0,641 (p<0,001)	0,667 (p=0,029)
Химио-лучевое лечение (бинарный признак)			-1,304 (p<0,001)	
<b>Химиотерапевтические препараты, вошедшие в модель:</b>				
Этопозид (мг/м <sup>2</sup> )	0,010 (p<0,001)	0,017 (p<0,001)	0,012 (p<0,001)	0,017 (p<0,001)
Оксалиплатин (мг/м <sup>2</sup> )	-0,009 (p=0,002)			-0,011 (p<0,001)
Карбоплатин (мг/м <sup>2</sup> )	0,002 (p<0,001)		0,003 (p<0,001)	
Цисплатин (мг/м <sup>2</sup> )			0,007 (p<0,001)	
Доцетаксел (мг/м <sup>2</sup> )			0,012 (p<0,001)	0,011 (p<0,001)
Паклитаксел (мг/м <sup>2</sup> )		-0,011 (p=0,002)	-0,005 (p<0,001)	
Митомин (мг/м <sup>2</sup> )		0,270 (p<0,001)		
Эпирубин (мг/м <sup>2</sup> )			0,011 (p<0,001)	0,025 (p<0,001)
Доксорубин (мг/м <sup>2</sup> )			0,010 (p=0,001)	
Бевацизумаб (мг/м <sup>2</sup> )	-0,004 (p=0,005)			
Фторурацил (мг/м <sup>2</sup> )		-0,001 (p<0,001)		
Циклофосфамид (мг/м <sup>2</sup> )				0,002 (p=0,014)
Ифосфамид (мг/м <sup>2</sup> )				0,001 (p<0,001)
Капецитабин (мг/м <sup>2</sup> )		-1,242 (p<0,001)		
Иринотекан (мг/м <sup>2</sup> )			0,001 (p=0,025)	
Блеомицин (мг/м <sup>2</sup> )			0,075 (p=0,035)	
<b>Константа в уравнении:</b>	5,738 (p<0,001)	1,324 (p<0,001)	-4,559 (p<0,001)	-3,876 (p<0,001)
<b>Всего предикторов в модели</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>13</b>

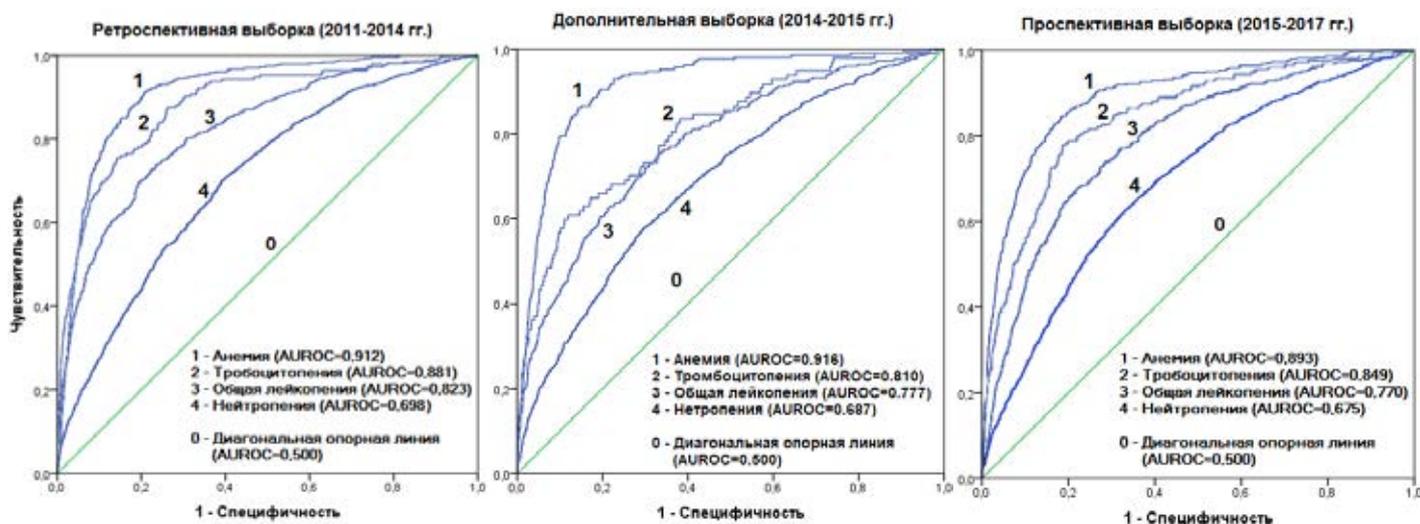
Характеристики регрессионных функций, вошедших в модель миелотоксичности, с их 95% доверительными интервалами представлены в Таблице 6. Учитывая выраженный во всех выборках исследования дисбаланс групп с миелотоксическим осложнением и без него, показатели прогностической ценности были дополнительно оценены с поправкой на распространённость. Производители химиотерапевтических препаратов, как правило, указывают во вкладышах-инструкциях распространённость миелотоксических осложнений со стороны кроветворения, как «очень часто >10%» (ГРЛС, 2016), не уточняя ее верхнюю границу. Поэтому были дополнительно рассчитаны показатели прогностической ценности положительных и отрицательных результатов (ПЦПР и ПЦОР), скорректированные на распространённость как в 10%, так и в 50% (согласно рекомендациям Neston, 2014).

**Таблица 6. Характеристики регрессионных функций модели миелотоксичности на ретроспективной выборке исследования. В квадратных скобках указан 95% доверительный интервал.**

Функция прогноза	Анемия		Тромбоцитопения		Нейтропения		Общая лейкопения	
	Обучающий	Контрольный	Обучающий	Контрольный	Обучающий	Контрольный	Обучающий	Контрольный
Общий процент верных отнесений по набору данных	80,2% [80,0%; 80,4%]	80,7% [80,3%; 81,0%]	70,8% [70,6%; 70,9%]	71,2% [70,9%; 71,4%]	61,1% [60,5%; 61,6%]	61,0% [60,5%; 61,6%]	70,3% [70,0%; 70,6%]	68,1% [67,7%; 68,5%]
Распространённость осложнения среди курсов ХТ в наборе данных	3,0% [2,7%; 3,4%]	2,7% [2,2%; 3,2%]	1,4% [1,2%; 1,6%]	1,1% [0,8%; 1,4%]	9,0% [8,4%; 9,5%]	8,6% [7,8%; 9,5%]	3,1% [2,8%; 3,4%]	2,5% [2,1%; 3,0%]
<b>Чувствительность (Se)</b>	<b>90,1%</b> [86,2%; 93,1%]	<b>88,4%</b> [81,1%; 93,3%]	<b>89,6%</b> [83,2%; 93,8%]	<b>87,5%</b> [74,1%; 94,8%]	<b>70,0%</b> [67,1%; 72,8%]	<b>71,8%</b> [67,2%; 76,0%]	<b>80,9%</b> [76,1%; 84,9%]	<b>77,4%</b> [68,6%; 84,4%]
<b>Специфичность (Sp)</b>	<b>79,9%</b> [79,8%; 80,0%]	<b>80,5%</b> [80,3%; 80,6%]	<b>70,5%</b> [70,4%; 70,6%]	<b>71,0%</b> [70,9%; 71,1%]	<b>60,2%</b> [59,9%; 60,4%]	<b>60,2%</b> [59,6%; 60,4%]	<b>70,0%</b> [69,8%; 70,1%]	<b>67,9%</b> [67,6%; 68,0%]
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	12,3% [11,7%; 12,7%]	11,0% [10,1%; 11,6%]	4,1% [3,8%; 4,3%]	3,1% [2,6%; 3,4%]	14,8% [14,2%; 15,4%]	14,5% [13,6%; 15,3%]	3,1% [2,8%; 3,4%]	5,9% [5,2%; 6,4%]
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	99,6% [99,5%; 99,7%]	99,6% [99,4%; 99,8%]	99,8% [99,7%; 99,9%]	99,8% [99,6%; 99,9%]	95,3% [94,9%; 95,8%]	95,7% [95,1%; 96,4%]	99,1% [98,9%; 99,3%]	99,1% [98,8%; 99,4%]
ПЦПР, скорректированная на распространённость 10%	33,2% [31,3%; 35,2%]	33,5% [30,6%; 36,5%]	25,3% [23,8%; 26,8%]	25,1% [22,9%; 27,5%]	16,3% [15,3%; 17,5%]	16,6% [15,0%; 18,3%]	23,0% [21,6%; 24,5%]	21,1% [19,1%; 23,2%]
ПЦОР, скорректированная на распространённость 10%	98,6% [98,4%; 98,9%]	98,6% [98,4%; 98,9%]	98,4% [98,1%; 98,7%]	98,1% [97,5%; 98,5%]	94,8% [94,2%; 95,3%]	95,0% [94,1%; 95,8%]	97,1% [96,6%; 97,4%]	96,4% [95,7%; 97,0%]
ПЦПР, скорректированная на распространённость 50%	81,8% [80,1%; 83,3%]	81,9% [79,4%; 84,2%]	75,2% [73,7%; 76,7%]	75,1% [72,8%; 77,4%]	63,7% [62,3%; 65,1%]	64,2% [62,1%; 66,3%]	72,9% [71,4%; 74,4%]	70,7% [68,3%; 72,4%]
ПЦОР, скорректированная на распространённость 50%	89,0% [88,3%; 89,6%]	87,4% [86,3%; 88,5%]	87,1% [86,3%; 87,9%]	85,0% [83,8%; 86,2%]	66,7% [65,5%; 67,9%]	68,0% [66,2%; 69,8%]	78,5% [77,6%; 79,5%]	75,0% [68,3%; 72,9%]

На Рисунке 2 приведены графики ROC-кривых для сравнения дискриминационной способности всех четырех полученных регрессионных функций между собой на данных ретроспективной (2011-2014 гг.), дополнительной контрольной (2014-2015 гг.) и проспективной (2015-2017 гг.) выборок исследования. В результате проверки на дополнительной контрольной выборке регрессионные функции подтвердили свое качество и пригодность для работы на данных, собранных отдельно от обучающих и не использованных при построении модели, – это было важно с учетом использования частично связанных наблюдений в обучающей выборке.

При общем сходстве формы ROC-кривых, их взаиморасположения и показателей площади по кривой (AUROC), единственным существенным отличием стало изменение формы ROC-кривой для регрессионной функции прогноза тромбоцитопении. Ее ступенчатый вид на дополнительной выборке обусловлен малым числом курсов ХТ – всего 97 (0,98%), по результатам которых было зафиксировано данное осложнение 3 или 4 степени выраженности. Из-за изменения формы уменьшилась оценка площади под ROC-кривой, которая впоследствии увеличилась в проспективной выборке.



**Рисунок 2. ROC-кривые для регрессионных функций прогноза миелотоксических осложнений химиотерапии, построенных на данных ретроспективной, дополнительной и проспективной выборок. AUROC – площадь под ROC-кривой.**

После оценки на дополнительной контрольной выборке было принято решение о внедрении прогностической модели для опытной эксплуатации. В мае 2015 года все четыре разработанные регрессионные функции для прогнозирования миелотоксических осложнений ХТ были встроены в АРМ врача-онколога МИС МО «Асклепиус». С этого момента был начат сбор данных проспективной выборки исследования, продлившийся до мая 2017 г.

В любой момент составления листа назначений врач-онколог может запросить оценку токсичности нажатием на соответствующую кнопку (Рисунок 3, на заднем плане). Она запускает процедуру получения данных, которая собирает всю

информацию, введенную в план химиотерапии к текущему моменту, и подгружает из лабораторного модуля результаты последнего гематологического исследования пациента для формирования заключения о риске развития миелотоксичности (Рисунок 3, на переднем плане). Если прогностическая модель обнаруживает ожидаемую миелотоксичность, система выводит на экран окно с предупреждением о возможном риске с единым заключением из результатов «сработавших» регрессионных функций, и факторами, использованными каждой из функций во время расчета. Также АРМ врача-онколога обеспечивает «фоновую» проверку медикаментозных назначений. В таком режиме врач-онколог может полностью самостоятельно составить план очередного курса химиотерапевтического лечения, но в момент подтверждения списка назначений происходит оценка ожидаемой миелотоксичности.

**План химиотерапевтического лечения**

Назначения  
Введите назначения. Для сохранения изменений нажмите кнопку Подписать.

Дата: 03.08.2016 Режим: Общий Диета: ОВД

Добавить Изменить Отменить Подтвердить

№	Назначено	Курс	Назнач
1	Доцетаксел Сандоз конц. 1%; в/в. [140 мг - 14 мл] 1 р. в день Днем	03.08	Гринев
2	Цисплатин-РОНЦ конц. 0.05%; в/в. [140 мг - 280 мл] 1 р. в день Днем	03.08	Гринев
3	Фторурацил-ЛЭНС р-р 5%; в/в. [1500 мг] 1 р. в день Днем	с 03.08 по 07.08	Гринев

**Оценка токсичности намеченного курса**

Оценка токсичности  
Прогноз рассчитан на основании данных, внесенных в план химиотерапии.

**Расчет риска развития миелотоксических осложнений**

Заключение: высокая вероятность развития миелотоксических осложнений 3 и 4 степени выраженности.

- АНЕМИЯ (ожидается снижение количества гемоглобина ниже 80 г/л)
- ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (снижение количества тромбоцитов ниже  $50 \cdot 10^9$  в мл)
- НЕЙТРОПЕНИЯ (снижение количества нейтрофилов ниже  $0,5 \cdot 10^9$  в мл)

**Прогностические факторы**

Анемия: уверенность прогноза высокая (чувствительность 90%, специфичность 80%).

Фактор прогноза	Значение
Номер курса	6
Стадия	IVC
Возраст	50
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	80
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	3
Нейтрофилы (%)	4
Лимфоциты абс. количество ( $10^9/л$ )	0,3
Эритроциты ( $10^9/л$ )	3
Гематокрит (%)	33
Средний объем эритроцита (фл)	60

Готово

Рисунок 3. Экран АРМ врача-онколога. На заднем плане: формирование назначений при планировании химиотерапевтического лечения. На переднем плане: окно с отчетом о результатах оценки риска тяжелой миелотоксичности.

По окончании формирования проспективной выборки (2015-2017 гг.) была проведена проверка изменений дискриминационной способности ранее разработанных регрессионных функций, после внедрения их в эксплуатацию. Сравнение графиков ROC-кривых и показателей AUROC, полученных на ретроспективной и проспективной выборках представлено на Рисунке 2. Порядок и форма кривых на графике сохранились, статистически значимое ( $p < 0,05$ ) по z-критерию снижение показателей AUROC составило от 2% до 5%.

Для оценки эффективности прогностической модели было произведено сравнение частоты тяжелых миелотоксических осложнений у пациентов, получавших ХТ до и после внедрения автоматизированной оценки риска в мае 2015 года. Всего была проанализирована информация о химиотерапевтическом лечении 8119 пациентов, получивших 47552 курса химиотерапии с января 2011 г. по май 2017 г. Результаты сравнения частот развития тяжелых миелотоксических осложнений в периоды до и после внедрения прогностического модуля представлены в Таблице 7.

Снижение доли пациентов, имеющих хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности за все время лечения, с 34,0% до 27,3% после внедрения автоматизированной оценки риска в АРМ врача-онколога в составе МИС МО является статистически значимым (критерий Хи-квадрат  $\chi^2 = 45,641$ ,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 7. Количество пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска.**

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Период: до и после внедрения оценки риска				За весь период исследования 01.2011-05.2017	
	01.2011-04.2015		05.2015-05.2017		Колич. пациентов	% по столбцу
	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	% по столбцу		
Не было	3163	66,0 %	2945	72,7 %	5516	67,9 %
Была токсичность	1626	<b>34,0 %</b>	1104	<b>27,3 %</b>	2607	32,1 %
<b>Суммарно пациентов</b>	4789	100 %	4049	100 %	8119	100 %

Была показана независимость этого эффекта от широкого использования в режиме монокимиотерапии паклитакселом, представлявшего наиболее значимое отличие массива данных проспективной выборки (2015-2017 гг.) от массива данных до внедрения (2011-2015 гг.). Без учета курсов с хорошо переносимой монотерапией паклитакселом статистически значимое ( $\chi^2 = 33,471$ ,  $p < 0,001$ ) снижение доли пациентов, имеющих хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности за все время лечения, составило 5,9%: до внедрения – 33,9% (1591 пациент из 4689), после внедрения автоматизированной оценки риска – 28,0% (1049 пациентов из 3743).

Несмотря на выявленное статистическое значимое снижение количества пациентов с тяжелыми миелотоксическими осложнениями и увеличение частоты

назначаемых стимуляторов миелопоэза, в первую очередь Г-КСФ филграстима (с 4,2% ДИ [3,9%;4,4%] до 6,1% ДИ[5,8%;6,4%], критерий Хи-квадрат  $\chi^2=90,707$ ,  $p<0,001$ ), влияния на эти показатели именно внедренной прогностической модели не может считаться полностью доказанным.

После утверждения государственным регулятором требований и рекомендации по испытаниям подобных прогностических систем, их проведение будет включено в план дальнейшего развития настоящего исследования. В идеальном варианте такое исследование должно предусматривать двурукавный дизайн с рандомизацией на полностью сравнимые группы в момент включения пациентов в исследование, стандартные протоколы профилактики для каждого типа ожидаемой миелотоксичности и оценку изменений общей выживаемости пациентов в качестве основной конечной точки.

### **Выводы**

**1.** На основе критериев, предложенных ведущими международными медицинскими организациями (ВОЗ, NCI, EORTC, ECOG), определены целевые уровни снижения показателей периферической крови, характерные для развития тяжелого миелотоксического осложнения в течение двух недель после окончания очередного курса химиотерапии:

- анемия: концентрация гемоглобина меньше 80 г/л, при снижении не менее, чем на 7,5 г/л;
- тромбоцитопения: количество тромбоцитов меньше  $50 \cdot 10^9$ /л, при снижении не менее, чем на  $25 \cdot 10^9$ /л;
- нейтропения: количество нейтрофилов меньше  $1,0 \cdot 10^9$ /л, при снижении не менее, чем на  $0,5 \cdot 10^9$ /л;
- общая лейкопения: количество лейкоцитов меньше  $2,0 \cdot 10^9$ /л, при снижении не менее, чем на  $1,0 \cdot 10^9$ /л.

**2.** В результате регрессионного анализа ретроспективной выборки (3084 пациента, 14884 курса химиотерапии, 92 параметра на каждый) были отобраны 30 информативных параметров: суммарные курсовые дозы 16 химиопрепаратов, 7 гематологических показателей периферической крови, признаки наличия лейко- и нейтропении на предыдущем курсе лечения, стадия основного заболевания, пол и возраст пациента, порядковый номер курса химиотерапии, признак химиолучевого лечения. В информативные параметры не вошли нозологические группы ЗНО, что позволяет говорить о получении нозонеспецифичной модели прогнозирования миелотоксичности.

**3.** С помощью бинарной логистической регрессии было построено четыре регрессионные функции для прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений

перед очередным курсом химиотерапии (в квадратных скобках для показателей приведены 95% доверительные интервалы – ДИ):

- в функции для прогноза постцитостатической анемии использовалось 10 предикторов, чувствительность составила 90,1% ДИ[86,2%; 93,1%], специфичность – 79,9% ДИ[79,8%; 80,0%], площадь под ROC-кривой – 0,912 ДИ[0,900; 0,924];
- в функции для прогноза тромбоцитопении также использовалось 10 предикторов, чувствительность составила 89,6% ДИ[83,2%; 93,8%], специфичность – 70,5% ДИ[70,4%; 70,6%], площадь под ROC-кривой – 0,881 ДИ[0,855; 0,907];
- в функции для прогноза нейтропении использовалось 19 предикторов, чувствительность – 70,0% ДИ[67,1%; 72,8%], специфичность – 60,2% ДИ[59,9%; 60,4%], площадь под ROC-кривой – 0,823 ДИ[0,802; 0,843];
- в функции для прогноза лейкопении использовалось 13 предикторов, чувствительность – 80,9% ДИ[76,1%; 84,9%], специфичность – 70,0% ДИ[69,8%; 70,1%], площадь под ROC-кривой – 0,698 ДИ[0,684; 0,712].

4. Полученная прогностическая модель была алгоритмизирована, программно реализована и встроена в модуль для планирования химиотерапии МИС МО «Асклепиус», переданный в опытную эксплуатацию в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» в мае 2015 г. Регрессионные функции показали свою устойчивость при сравнении ретроспективной (2011-2014 гг., использованной для обучения) и проспективной (2015-2017 гг., собранной после внедрения прогностической модели) выборок исследования. С помощью z-критерия было отмечено статистически незначимое снижение площади под ROC-кривыми для функций прогноза анемии (разность 0,019;  $p=0,079$ ) и тромбоцитопении (разность 0,032;  $p=0,107$ ), а также статистически значимые, но также малые по абсолютным значениям изменения площадей под ROC-кривыми общей лейкопении (разность 0,053;  $p=0,002$ ) и нейтропении (разность 0,023;  $p=0,020$ ).

Было отмечено статистически значимое снижение (критерий Хи-квадрат  $\chi^2=45,641$ ,  $p<0,001$ ) доли пациентов с развившейся за время химиотерапевтического лечения тяжелой миелотоксичностью с 34% в массиве данных, собранном до внедрения прогностической модели (4789 пациентов, 2011-2015 гг.), до 27,3% на проспективной выборке (4049 пациентов, 2015-2017 гг.).

#### **Практические рекомендации**

Разработанная прогностическая модель может использоваться врачом-онкологом для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при планировании очередного курса химиотерапевтического лечения пациентов с солидными ЗНО. В рамках данной работы был создан прогностический модуль для оценки риска миелотоксичности в АРМ врача-онколога МИС МО «Асклепиус». Для использования

данной реализации модели оценки риска необходимо ознакомиться с пользовательской документацией МИС и особенностями работы процедуры оценки риска.

С учетом наблюдаемой в выборках исследования распространенности миелотоксических осложнений и при выбранном уровне чувствительности и специфичности для всех регрессионных функций показатель прогностической ценности отрицательного результата стремится к единице (ПЦОР>0,99), своему теоретическому максимуму. Это скрининговая настройка прогностической модели, которая подтверждает отсутствие токсичности, если ее не обнаружила соответствующая регрессионная функция, и допускает возможную гипердиагностику при положительном результате прогноза. Такая настройка модели позволяет определить относительно безрисковых пациентов и проводить более пристальное наблюдение за пациентами, у которых могут развиваться тяжелые миелотоксические осложнения, оценивая динамику их состояния и показания для применения поддерживающей терапии или коррекции противоопухолевого лечения. При создании других практических реализаций прогностической модели рекомендуется провести ROC-анализ на целевой популяции и выбрать по каждой из регрессионных функций соответствующие пороговые значения с желаемыми уровнями чувствительности, специфичности, прогностическими ценностями положительного и отрицательного результатов.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Пензин, О.В. Использование кодификатора LOINC при построении прогностической модели для оценки риска токсических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения /Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В., Сагайдак В.В. // **Врач и информационные технологии**. 2013.- № 3. - С. 30-37.
2. Пензин, О.В., Прогнозирование тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний на основе клинических и лабораторных данных/ Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В. // **Вестник новых медицинских технологий**. 2016. -№ 3. -С. 67-75.
3. Пензин, О.В., Построение прогностической модели для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения онкологических больных на основе клинических и лабораторных данных // Материалы Всероссийской конференции «Естественнонаучные основы медико-биологических знаний». Р. 2017
4. Пензин, О.В. Внедрение прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений при химиотерапевтическом лечении онкологических больных. // Цифровое Здравоохранение. Труды XIX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине» (Москва, 11-12 октября 2018), электронное издание – М.: Консэф, 2018. С. 21-23. - URL: [https://itmcongress.ru/dl/2018/proceeding/2.1.Penzin\\_ITM2018.pdf](https://itmcongress.ru/dl/2018/proceeding/2.1.Penzin_ITM2018.pdf) (дата обращения: 11.01.2020 г.)

5. Пензин, О.В., Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии./ Пензин О.В., Швырев С.Л., Зарубина Т.В.// **Вестник новых медицинских технологий.** 2019. -Т. 26.- № 1. - С. 112-118

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРМ – Автоматизированное рабочее место

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

Г-КСФ – Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

гг. – годы

ДИ – Доверительный интервал

ЗНО – Злокачественные новообразования

Колич. – Количество

МИС МО – Медицинская информационная система медицинской организации

ПЦПР – Прогностическая ценность положительного результата

ПЦПР – Прогностическая ценность отрицательного результата

ХТ – Химиотерапия

AUROC – Area Under Receiver Operating Characteristic, площадь под ROC-кривой

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, общий терминологический критерий для нежелательных явлений

EORTC – European Organization for Research and Treatment Cancer

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group

NCI – National Cancer Institute

ROC – Receiver Operating Characteristic, график соотношения между чувствительностью и специфичностью функции классификации

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

Se – Чувствительность

Sp – Специфичность