

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пензин Олег Владимирович

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА
РАЗВИТИЯ МИЕЛОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

03.01.09 – Математическая биология, биоинформатика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Зарубина Т.В.

Научный консультант
Швырёв С.Л.

Москва – 2019

Содержание

СОДЕРЖАНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Химиотерапия как метод лечения злокачественных новообразований.	14
1.2. Токсические эффекты противоопухолевой химиотерапии.....	21
1.3. Поддерживающая терапия. Профилактика и коррекция миелотоксических осложнений химиотерапии	29
1.4. Шкалы для оценки миелотоксических эффектов химиотерапии	34
1.5. Прогнозирование миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	55
2.1. Отбор данных для исследования.....	55
2.2. Характеристика пациентов в исследовании	62
2.3. Характеристика выборки данных.....	72
2.4. Статистические методы.....	77
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	84
3.1. Описательные статистики и разведочный анализ.....	84
3.1.1. Анализ количественных переменных	84
3.1.2. Анализ категориальных переменных.....	91
3.2. Вычисление и кодирование зависимых переменных и дополнительных факторов, связанных с ними	94
3.3. Регрессионная функция для прогноза токсической анемии	102
3.4. Регрессионная функция для прогноза токсической тромбоцитопении	108
3.5. Регрессионная функция для прогноза токсической нейтропении	113
3.6. Регрессионная функция для прогноза токсической лейкопении	121
3.7. Реализация прогностической модели в АРМ врача-онколога	126

3.8. Анализ дополнительной и проспективной выборок, оценка эффекта внедрения прогностической модели.	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	140
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	157

Введение

Актуальность исследования.

Борьба с онкологическими заболеваниями является актуальной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Для них характерно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз для многих нозологических форм. Начиная с 2007 года, онкологические заболевания обошли внешние причины смерти и занимают второе место по уровню смертности в Российской Федерации, приближаясь к показателю в 300 тысяч смертей в год [55].

Выбор эффективного и безопасного лечения злокачественных новообразований (ЗНО) является важной проблемой современного здравоохранения. Химиотерапия противоопухолевыми препаратами применяется как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическими, лучевыми и другими методами лечения онкологических заболеваний.

Большинство противоопухолевых препаратов обладают низкой специфичностью в отношении злокачественных клеток, а их применение сопровождается проявлением неблагоприятных побочных эффектов. Такая близкая сопряженность лечебного и токсического эффектов является особенностью химиотерапии, как метода лечения злокачественных опухолей [2, 38, 40, 58]. По аналогии с лучевой болезнью, возникающей после воздействия ионизирующих излучений, у некоторых авторов такие токсические эффекты на различные ткани и органы носят название «цитостатической болезни» [60].

Тяжелые токсические осложнения, возникающие вследствие химиотерапии, заметно снижают качество жизни пациента, а в отдельных случаях могут иметь летальные последствия. Это приводит к необходимости снижать дозы противоопухолевых препаратов, прерывать или откладывать очередной курс лечения, что, в свою очередь, заметно снижает эффективность терапии онкологических заболеваний, так как зависимость эффекта от дозы препаратов нелинейная и поддержание ее на запланированном уровне является обязательной

задачей при проведении химиотерапии. Считается, что снижение дозы препарата на 20% сопровождается снижением ожидаемой эффективности лечения на 50% [58].

Этот факт продемонстрировал Gianni Bonadonna и соавторы в своих многолетних исследованиях, посвященных отдаленным результатам адъювантного химиотерапевтического лечения операбельного рака молочной железы [72, 73, 74]. В анализе суммарной дозы препаратов, получаемых больными за весь период адъювантной химиотерапии по схеме циклофосфамид, метотрексат, фторурацил (CMF), пациентки, получавшие лечение, были распределены на три группы в зависимости от соотношения полученных доз препаратов к расчетным дозам: менее 65%, 65-84%, 85% и более. Достижение запланированных суммарных доз химиопрепаратов оказалось затруднительной задачей: так среди больных репродуктивного возраста только 22% получали дозы препаратов 85% и более, а среди пациенток в менопаузе таких было только 11% [73].

Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных, получивших 85% и более от расчетной дозы препаратов, составила 56%, а у получивших менее 65% от расчетной дозы этот показатель был равен 39% ($p = 0,0006$). Десятилетняя общая выживаемость составила 66 и 47% соответственно ($p = 0,04$) [74]. В итоговом анализе медиана срока наблюдения составляла 28,5 лет. Общая выживаемость пациенток, получивших, по крайней мере, 85% от запланированной дозы, составила 40% (95% ДИ 26-55). В случае, когда доза была менее 85% от запланированной, тот же показатель снизился в два раза, до 21% (95% ДИ 14-26). У пациенток, получивших менее 65% запланированной дозы, безрецидивная и общая выживаемость не отличались от таковых у больных, не получавших химиотерапию [72].

В то же время общий результат лечения для самого пациента определяется балансом между противоопухолевой эффективностью и токсичностью терапии. Данный подход точно сформулировал Н.В. Жуков [20]: «В случае если пациент погибает от токсичности, прекращает терапию в связи с непереносимыми побочными эффектами, или (что наиболее важно в случае проведения

паллиативного лечения) получает выигрыш в выживаемости ценой тяжелой токсичности, суммарная эффективность лечения представляется гораздо менее очевидной».

Таким образом, прогнозирование возможных токсических осложнений в момент планирования очередного курса химиотерапевтического лечения является важной задачей, решение которой позволило бы врачу-онкологу принять меры по их своевременному выявлению, предупреждению или минимизации негативных последствий посредством назначения дополнительных препаратов поддерживающей (сопроводительной) терапии, своевременной коррекции схемы или дозы химиотерапевтических препаратов.

Степень разработанности темы исследования.

В литературных источниках встречаются работы, посвященные прогнозированию возможных осложнений химиотерапии, например, постцитостатической анемии [68, 78, 88, 102, 110, 124, 131], токсической тромбоцитопении [71, 87], а также лейко- и нейтропении [62, 76, 103, 104, 105, 106]. Однако разнообразие цитостатических препаратов, схем их назначения и большое количество органов-мишеней, со стороны которых проявляются токсические эффекты, требуют продолжения исследований в данном направлении.

Существующие научные работы по оценке риска и прогнозированию миелотоксических осложнений можно разделить на две группы в соответствии с их дизайном:

- В «широких исследованиях» анализируется множество схем лечения для различных онкологических заболеваний. Данные работы для оценки рисков миелотоксичности предоставляют общие и универсальные критерии, 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 [45, 68, 84, 104, 106, 124].

- «Узконаправленные исследования» проводятся в отношении пациентов с определенными схемами лечения и/или нозологиями ЗНО. Как правило, они осуществляются 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 [17, 71, 78, 93, 122, 138].

В обеих группах исследований, как правило, прогнозируется риск развития токсичности за все время лечения или только на период из нескольких первых курсов, без возможности уточнения риска перед началом каждого конкретного курса ХТ. В то время как современные клинические рекомендации [31, 48] указывают на необходимость осуществлять пересчет уровня риска на момент планирования каждого очередного курса лечения для выбора способов профилактики и контроля токсичности.

Цель 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.

Задачи исследования.

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.

Научная новизна.

Впервые в Российской Федерации разработана прогностическая модель для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при различных режимах системной противоопухолевой химиотерапии у взрослых пациентов с солидными злокачественными новообразованиями 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%.

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 химиотерапии: 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.

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.

Степень достоверности результатов исследования.

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

Также 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.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение.

В настоящее время прогностическая модель реализована в специальном программном модуле АРМ врача-онколога МИС МО «Асклепиус», использующимся 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» (ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»).

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».

Методология и методы исследования.

Для решения указанных в работе задач использовались методы математической статистики и моделирования, в том числе корреляционный и регрессионный анализ данных.

Итоговая прогностическая модель была составлена из четырех регрессионных функций для оценки риска каждого из видов миелотоксических осложнений (постцитостатической анемии, тромбоцитопении, нейтропении и общей лейкопении).

Выгрузка деперсонифицированных клинических и лабораторных данных, накопленных в ходе рутинной клинической практики, для использования в выборках исследования осуществлялась с помощью сплошного отбора сведений о химиотерапевтическом лечении, проведенном пациентам, удовлетворяющим критериям включения. Технически выгрузка осуществлялась из клинического и лабораторного разделов 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. Идентификация принадлежности нескольких курсов лечения внутри выборки к одному пациенту осуществлялась с помощью незначащего суррогатного ключа. Прогноз миелотоксичности предоставлялся врачам-онкологам в качестве информационного сообщения и никак не ограничивал их возможность назначить курс химиотерапевтического лечения в исходном виде, не внося в него каких-либо изменений.

Апробация.

Апробация работы состоялась 16.10.2019 г. на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры медицинской кибернетики и

информатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации («ФГБОУ (ныне - ФГАОУ) 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 ФГАОУ 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 научно-практических конференциях:

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

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.

Личный вклад автора.

Диссертация является результатом самостоятельной научно-исследовательской работы, выполненной на кафедре медицинской кибернетики и информатики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автором лично выполнен весь объем исследования, проведен обзор отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, проведены выгрузки из базы данных МИС МО наблюдений, накопленных в ходе рутинной клинической практики, их статистический анализ и построение регрессионных функций для прогностической модели. На основе полученных результатов автором были сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлен текст диссертации и ее автореферат.

При разработке специализированного прогностического модуля МИС МО «Асклепиус» автор выступал системным аналитиком и постановщиком задач для отдела разработки программного обеспечения.

Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертационное исследование выполнено по специальности 03.01.09 «Математическая биология, биоинформатика», соответствует формуле специальности и относится к пункту 12 «Решение задач медицинской диагностики, прогнозирования исходов заболеваний, оценки эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математического аппарата и вычислительных алгоритмов» паспорта специальности.

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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Химиотерапия как метод лечения злокачественных новообразований

Термин «химиотерапия опухолей» в широком своем смысле включает в себя различные виды медикаментозного лечения злокачественных новообразований, предполагающего влияние лекарственных препаратов непосредственно на клетки опухоли [38].

С другой стороны в издании «Онкология: национальное руководство» авторы выделяют несколько специализированных определений для различных видов противоопухолевой лекарственной терапии [58]:

- «Химиотерапия – лечение злокачественных опухолей с помощью цитостатических препаратов»;
- «Гормонотерапия – метод лечения рака путем удаления источника гормонов, подавления их продукции или блокирования действия гормонов на органы мишени»;
- «Биотерапия – метод лечения рака путем активизации естественных защитных механизмов или введения естественных полимерных молекул.» Фармакотерапия с помощью препаратов молекулярно-нацеленного действия (таргетных), также включается авторами в эту группу.

Для однозначности терминологии в контексте данной работы будет использоваться нижеследующее определение, которое исключает химическую природу препаратов и их происхождение, фокусируясь на эффектах, достигаемых в процессе лечения пациента.

Химиотерапия злокачественных опухолей – это «использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки» [38, 40].

Вопрос о назначении и подборе конкретного варианта химиотерапевтического лечения решается для каждого пациента индивидуально с участием онколога-химиотерапевта. Основными задачами химиотерапии считаются: достижение полной ремиссии, т.е. полной регрессии всех опухолевых поражений, увеличение частоты и длительности полных ремиссий, продолжительности жизни больных и улучшение качества жизни [40].

Исходя из целей лечения, химиотерапия делится по характеру на радикальную и паллиативную. Радикальная противоопухолевая химиотерапия ставит своей целью излечение пациента, а паллиативная – продление жизни и улучшение ее качества [2].

Химиотерапия может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическими, лучевыми и другими методами лечения злокачественных новообразований.

Самостоятельная (первичная) химиотерапия может иметь радикальный (излечивающий) характер только для небольшой группы злокачественных новообразований: для взрослых – болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли и хориокарцинома; для детей – острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркитта, эмбриональная рабдомиосаркома [54, 58]. В большинстве же случаев самостоятельная химиотерапия используется в качестве паллиативного лечения при отдаленных метастазах, распространённых или неоперабельных опухолевых процессах.

Адьювантная химиотерапия представляет собой дополнительное медикаментозное лечение, назначаемое после хирургического или лучевого. Основная задача адьювантной терапии – это «эрадикация или длительное подавление микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли» [38].

Неoadьювантную химиотерапию проводят при операбельных новообразованиях до проведения оперативного вмешательства. Такой вид химиотерапевтического лечения позволяет проводить органосохраняющие

операции без ущерба для их радикальности, достигать подавления очагов микрометастазов, прогнозировать индивидуальную эффективность последующей лекарственной терапии (хороший эффект указывает на целесообразность аналогичного адъювантного лечения, отсутствие эффекта – на необходимость изменения схемы [2]).

Химиолучевая терапия – это комбинация лучевой и лекарственной терапии. Сочетание лучевой и лекарственной терапии может способствовать улучшению не только местного эффекта, но и снижению частоты развития отдаленных метастазов вследствие девитализации опухолевых клеток, находящихся в зоне облучения [23]. Химиолучевая терапия может применяться как самостоятельный вид лечения, так и в качестве подготовительного этапа перед хирургическим лечением операбельных новообразований.

Возможны разные пути введения противоопухолевых препаратов, которые группируются в системную, регионарную и локальную химиотерапию.

Регионарные и локальные методы химиотерапии опухолей подразумевают воздействие противоопухолевого препарата в повышенных концентрациях с ограничением его поступления в другие органы путем введения в сосуды, питающие новообразование [38] или непосредственно на опухолевые очаги (поверхностные, доступные интраоперационно или находящиеся в полостях организма). Эти методы химиотерапии используются преимущественно у пациентов с местно-распространенными формами заболевания, без отдаленных метастазов и характеризуются меньшим количеством системных нежелательных побочных реакций, а в некоторых случаях их полным отсутствием [7, 14].

Для системной терапии используется введение препаратов перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно и путем ректальной резорбции – с последующим их распространением по всему организму пациента вместе с кровотоком.

Существуют разные варианты системной противоопухолевой терапии: высокодозная ХТ или терапия дробных доз – по величине дозы цитостатика;

струйное введение или в виде длительной инфузии (вплоть до 120 часов [13]) – по скорости введения дозы химиопрепарата в организм больного.

В зависимости от целей системной химиотерапии возможны разные предпочтительные режимы введения препаратов. При радикальной, проводимой с целью излечения пациента, химиотерапии удобство проведения лечения не имеет решающего значения (так как терапия занимает непродолжительное время), однако при распространенных поражениях, требующих длительного применения противоопухолевых препаратов для паллиативной помощи, качество жизни пациента и переносимость терапии имеют значительный вес.

По количеству задействованных в лечении противоопухолевых препаратов проводят деление на монокимиотерапию (одним химиопрепаратом) и полихимиотерапию (комбинированную химиотерапию), которая может включать в себя как несколько химиопрепаратов, так и их сочетания с гормональными, таргетными или биологическими препаратами.

Известно множество комбинаций, в состав которых входит два и более противоопухолевых препарата. Как правило, комбинированная химиотерапия показывает лучший противоопухолевый эффект, чем монотерапия любым препаратом из ее состава [38, 58].

Подобный синергический эффект обеспечивается тем, что в состав схемы комбинированной химиотерапии обычно подбирают препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но с различающимися (как на уровне фармакокинетики, так и на уровне фармакодинамики, циклоспецифичности, молекулярных мишеней) механизмами действия, взаимодополняющими и усиливающими друг друга [38, 40]. Рекомендации по включению нового препарата в схемы химиотерапии предлагаются на основе метаанализа результатов нескольких клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины [38].

Совокупность характеристик химиотерапевтического лечения определяет понятие режима химиотерапии, под которым понимается адекватность дозы

химиопрепарата и способа его введения, соблюдение сроков введения противоопухолевого вещества, интервалов между циклами, последовательности применения химиопрепаратов [40].

Для большинства злокачественных новообразований, в зависимости от гистологического типа опухоли, стадии заболевания в классификации TNM [18], есть деление возможных режимов лечения пациента на линии терапии (первую, вторую, третью и т.д.), в которых обычно представлены несколько схем моно- и полихимиотерапии. В случае прогрессирования заболевания при текущем режиме противоопухолевой терапии онколог-химиотерапевт может принять решение об использовании схемы лечения следующей линии согласно стандартам лечения и клиническим рекомендациям [5, 38, 40, 58, 59].

Оценка эффективности химиотерапии проводится после проведения каждого двух циклов введения препаратов, если не обнаруживаются явные признаки прогрессирования заболевания. Итоговое количество курсов лечения определяется онкологом-химиотерапевтом индивидуально для каждого пациента, как правило после достижения максимального эффекта проводят еще два цикла введения препаратов [58].

Существуют как субъективные, так и объективные критерии лечебного эффекта химиотерапии («опухолевого ответа»). К первой группе относятся различные шкалы интегральной оценки общего состояния пациента (Performance status), формирующие свои результаты на основе собранных жалоб и результатов врачебного осмотра больного. В онкологии для этих целей используется индекс Карновского, впервые опубликованный в 1949 году и выражающий процент от нормальной активности пациента (0-100%, больше – лучше), а также шкала ECOG-ВОЗ в баллах тяжести состояния пациента (0-4, меньше – лучше) [38, 40, 58, 59].

Объективным критерием при терапии солидных опухолей служит изменение размеров самой опухоли и/или ее метастазов при сравнении количественных результатов инструментальных (как правило, лучевых) исследований, проведенных до и после нескольких курсов химиотерапии [83].

Минимальной продолжительностью лечебного эффекта считается 4-недельный период; уменьшение размеров опухоли на более короткий срок не расценивается как эффект. Объективная оценка противоопухолевого воздействия позволяет своевременно изменить или прекратить химиотерапию при ее неэффективности [38].

Традиционно объективный ответ на химиотерапию оценивался по шкале ВОЗ, опубликованной в 1981 году и предлагающей оценивать эффективность лечения в градации: полный эффект, частичный эффект, прогрессирование, без изменений [38, 59, 111]. В настоящее время при проведении научных и клинических исследований, предпочтение отдаётся шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях) являющейся дальнейшим развитием шкалы ВОЗ, впервые опубликованной в 2000 году и пересмотренной до версии 1.1 в 2009 году. Текущая интерпретация градаций RECIST для солидных опухолей представлена ниже [38, 59, 83]:

- Полный эффект (Complete Response, CR) – регрессия всех очагов опухоли;
- Частичный эффект (Partial Response, PR) – уменьшение не менее чем на 30% суммы наибольших диаметров опухолевых очагов;
- Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) – увеличение более чем на 20% суммы размеров опухолевых очагов или появление хотя бы одного нового очага;
- Стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) – состояние между частичным ответом и прогрессированием заболевания.

С появлением новых схем химиотерапии и молекулярно-нацеленных препаратов варианты ответа опухолевого очага стали более разнообразны и перестали укладываться в традиционные анатомические критерии ВОЗ и RECIST. В результате сейчас разрабатываются и вводятся в клиническую практику

специфические критерии для разных типов опухолей и методов исследования, такие как mRECIST, Choi, PERCIST 1.0 и т. д. [9].

Дополнительными критериями эффективности химиотерапии некоторых солидных опухолей могут быть их биохимические и иммунологические маркеры, динамика концентраций которых отслеживается во время лечения пациента, например: хорионический гонадотропин (HCG), простатспецифический антиген (PSA), нейронспецифическая енолаза (NSE), углеводный антиген 125 (CA-125), альфа-фетопротеин (AFP) и т.п.

Важно отметить, что химиотерапия может как облегчить общее состояние пациента, так и ухудшить его за счет нежелательных побочных реакций и осложнений лечения. Врач-онколог всегда находится в поиске индивидуального баланса для своего пациента между лечебным и токсическим эффектами противоопухолевой химиотерапии.

1.2. Токсические эффекты противоопухолевой химиотерапии

Проведение химиотерапевтического лечения, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, практически всегда сопровождается развитием многочисленных побочных реакций со стороны различных органов и систем [38, 58]. Это связано с низкой специфичностью большинства противоопухолевых препаратов в отношении злокачественных клеток, которые, обладая цитостатическим (угнетающим деление) и цитотоксическим (непосредственно повреждающим) действиями, реализуют их в отношении как опухолевых, так и нормальных клеток [58].

Существуют различия в подходе к ожидаемой токсичности для радикальной и паллиативной химиотерапии. Высокая токсичность допустима при операбельных злокачественных новообразованиях и не может быть оправдана при лечении распространенных форм опухолевых процессов [2]. Следует учитывать, что химиотерапия, назначенная пациенту без достаточных медицинских оснований, может способствовать иммунодепрессии и угнетению собственного противоопухолевого иммунитета пациента, что приблизит рецидив заболевания [58].

Токсическое действие противоопухолевых препаратов на гемопоэз (кроветворение), приводящее к периферическим цитопениям – это наиболее распространенный (встречается в 85-90% случаев [38, 60]) и клинически значимый побочный эффект системного химиотерапевтического лечения [58]. Как правило, миелотоксичность является дозолимитирующим эффектом химиотерапии.

Так как в большинстве режимов химиотерапии солидных опухолей цитостатики назначаются в немиелоаблативных дозах, токсические повреждения костного мозга имеют временный характер [58]. После восстановления миелопоэза показатели периферической крови возвращаются к нормальным. Принято считать, что для начала и продолжения химиотерапевтического лечения уровень

лейкоцитов должен превышать $4 \cdot 10^9$ /л, уровень нейтрофилов – $1,5-2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов – $120 \cdot 10^9$ /л, концентрация гемоглобина – 100 г/л [38].

Основное воздействие химиопрепаратов приходится на пролиферирующие клетки костного мозга. Покоящиеся клетки, находящиеся в стадии клеточного цикла G0, повреждаются цитостатиками значительно реже [38]. Угнетению может быть подвергнут любой росток кроветворения: гранулоцитарный, мегакариоцитарный, эритроцитарный. Обычно миелосупрессивный эффект реализуется в ближайшие дни после введения препаратов (на 7-12-й день), однако ряд препаратов оказывает отсроченный токсический эффект вплоть до 3-6 недели после окончания введения химиотерапевтических препаратов [38].

В норме на замену теряющих свою функциональность клеток крови приходят новые пролиферирующие и дифференцирующиеся в кроветворных органах и в первую очередь в красном костном мозге. При миелотоксических повреждениях пополнение клеточных популяций периферической крови замедляется (приостанавливается на некоторое время в более тяжелых случаях), и в результатах лабораторного исследования фиксируется цитопения того или иного ростка.

Разная скорость развития токсической цитопении в периферической крови зависит от особенностей жизненных циклов клеток. В кроветворных органах образуется более 30 миллионов клеток в минуту. Появляющиеся в костном мозге клетки по мере созревания равномерно поступают в кровеносное русло, при этом время циркуляции их также постоянно: эритроциты живут 100-120 суток, тромбоциты – около 10-12 дней, нейтрофилы циркулируют в кровотоке до 12 часов с последующей миграцией в ткани на 1-3 дня [47]. Каждый день теряется 100 миллиардов клеток крови, но эти потери постоянно восполняются костным мозгом [19].

По данным некоторых исследований известно, что медиаторы воспаления, присутствующие в организме пациента в результате активации иммунной системы опухолевым процессом, уменьшают время жизни эритроцита со 120 дней (у

здоровых людей) до 90–60 дней, как, например, у больных ревматоидным артритом [126].

Умеренные и выраженные лейко- и нейтропении представляют большую потенциальную опасность для больного, получающего цитостатическое лечение. Развивающееся в их следствии снижение иммунитета значительно повышает риск развития серьезных инфекционных осложнений, обусловленных резидентными условно-патогенными микроорганизмами, а также внутрибольничной микрофлорой. Известно, что при нейтропении менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, продолжающейся более 7 суток, частота инфекционных осложнений достигает 50% [38, 58]. Частота инфекционных осложнений приближается к 100%, если глубокая нейтропения сохраняется более 5 недель [44, 53].

Подход к диагностике и лечению инфекции у больных с нейтропенией имеет ряд особенностей. Снижение числа нейтрофилов значительно ослабляет иммунный ответ организма, при этом инфекционный процесс может протекать без развития типичной клинической картины, позволяющей выявить очаг инфекции. Это затрудняет клиническую диагностику инфекции у больных данной категории; так, например, кашель и аускультативные хрипы при пневмонии появляются в несколько раз реже [8, 25, 45]. Гипертермия в таком случае может оказаться единственным признаком инфекционного процесса.

Одновременно при сниженном уровне нейтрофилов наблюдается быстрое размножение и диссеминация патогенных микроорганизмов, что проявляется в большей тяжести инфекционного процесса, который в короткие сроки может приводить к неблагоприятному исходу даже в случае своевременного проведения адекватной терапии, а тем более при задержке ее назначения [20, 45].

Данное состояние получило название фебрильной нейтропении и характеризуется следующими параметрами [20, 38, 45, 58, 60, 97]:

1. Уровень нейтрофилов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ с тенденцией к быстрому снижению (т.е. нейтропения III-IV степеней выраженности)

2. В течение 24 ч отмечается два и более эпизодов повышения температуры тела более 38°C или сохранение температуры более 38°C в течение часа или однократное повышение температуры более 38,3°C.

Выявление у больного фебрильной нейтропении рассматривают как показание к немедленному назначению эмпирической антибактериальной терапии (т.е. назначенной до документального подтверждения инфекции) и проведению ряда диагностических процедур для уточнения очага и возбудителя инфекции [58].

Несмотря на то, что примерно в 20-30% [20, 58] случаев лихорадка при нейтропении может иметь и неинфекционную природу (опухолевая интоксикация, переливание компонентов крови, лекарственная лихорадка и т.д.), такой подход считается оправданным, так как спасает жизни многим больным, у которых лихорадка действительно обусловлена инфекцией и является единственным ее признаком [20].

Противоопухолевое лечение может значительно уменьшить количество эритроцитов в периферической крови за счет непосредственного действия на пролиферирующие клетки костного мозга или вследствие нарушения синтеза гемопоэтических факторов, включая эритропоэтин, вырабатываемый в почках. Именно этот путь развития анемии реализуется при химиотерапевтическом лечении с препаратами платины, для которых свойственна нефротоксичность [88, 122, 136], что обуславливает в два раза более частое развитие анемии по сравнению с режимами лечения без платиносодержащих препаратов [101].

Широко распространено ошибочное мнение о неизбежности легкой или умеренной анемии при онкологическом заболевании. Некоторые врачи-клиницисты считают, что снижение уровня гемоглобина до 100 г/л и даже до 80 г/л не приносит значимого вреда организму пациента [4]. Однако, результаты множества исследований указывают как на снижение качества жизни таких больных [67, 109, 128, 132], так и на снижение их выживаемости и ответа на лечение [99, 131, 133, 135].

В работе итальянских исследователей [133] был проведен анализ результатов лечения 394 пациентов, которым по поводу метастатического процесса проводилась химиотерапия с 5-фторурацилом. Было выявлено, что анемия является значимым фактором прогноза эффективности проводимого лекарственного лечения. При сопутствующей анемии объективный эффект химиотерапии отмечен только в 26,5% случаев, а в группе больных с нормальным уровнем гемоглобина - в 40,6 %. Многофакторный анализ подтвердил, что уровень гемоглобина является независимым предиктором для прогноза продолжительности времени до прогрессирования и выживаемости больных.

Также известно, что снижение гемоглобина ниже 80 г/л у пациента, страдающего ишемической болезнью сердца, достоверно повышает вероятность эпизода коронарной недостаточности [66].

По мере истощения компенсаторных ресурсов организма сниженный уровень гемоглобина в крови приводит к развитию тканевой гипоксии. Гипоксия индуцирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и других факторов, стимулирующих неоангиогенез [58], что способствует опухолевому росту. Под влиянием гипоксии происходят изменения профиля экспрессии генов в клетках опухоли, что способствует их резистентности к химиотерапии, а также переходу в гипермутабельное состояние в результате поломки гена p53, определяющего способность клетки к апоптозу [58, 135].

Постцитостатические тромбоцитопении относятся к гипорегенераторному типу. Критическим уровнем считается $20 \cdot 10^9/\text{л}$ [38], ниже которого могут развиваться проявления тромбоцитопенического геморрагического синдрома: кровоизлияния на глазном дне, петехии на коже лица, верхней половине туловища, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, носа, матки, мочевого пузыря и т.д. [45, 58, 60].

Миелотоксические эффекты являются не единственными токсическими осложнениями химиотерапии. Возможны нарушения со стороны других органов и систем (особенно часто развиваются поражения желудочно-кишечного тракта,

тяжелыми могут быть поражения мочевыделительной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем органов) [24]. В случае их сильной выраженности они могут становиться дозолимитирующими и, соответственно, влиять на дозы препаратов и интервалы курсов лечения вместе с нарушениями кроветворения.

У молекулярно-нацеленных (таргетных) противоопухолевых препаратов профиль фармакологической безопасности отличается от классических цитостатиков. Как правило, подобные препараты лучше переносятся пациентами и в меньшей степени проявляют миелотоксические эффекты [38]. Для некоторых из них возможен ежедневный прием [12].

Таргетные препараты вызывают специфические побочные реакции, например: кардиотоксическое действие характерно для трастузумаба (Герцептин™) [11], кожные поражения – для блокаторов EGFR [12], повышение артериального давления и сосудистые нарушения – для ингибиторов ангиогенеза [38]. Многие биотехнологические препараты могут вызывать лихорадку, гриппоподобный синдром, обострение аутоиммунных заболеваний [58]. Миелосупрессия обычно развивается при комбинации таргетных и классических химиотерапевтических препаратов в рамках одной схемы химиотерапии [38].

В некоторые схемы полихимиотерапии с целью снижения токсичности противоопухолевых препаратов включают лекарственные средства, не обладающие противоопухолевой активностью, но уменьшающие побочные токсические эффекты. Типичным примером комбинации «цитотоксический препарат + антидот» служит использование метотрексата совместно с фолином кальция (Лейкворин™) [38]. Антидот оказывает протективное действие на нормальные ткани, позволяя увеличивать дозу метотрексата [58].

Существуют схемы химиотерапии с добавлением биохимических модификаторов действия противоопухолевых препаратов, например, антиметаболитов. Примером комбинации «антиметаболит + модификатор его биохимического действия» служит сочетание 5-фторурацила с фолином кальция

[38]. В такой комбинации возникает возможность снизить дозу фторурацила на 25-30% [13].

Резюмируя вышесказанное, можно выделить несколько общих закономерностей развития токсических эффектов, которые должны быть учтены при планировании химиотерапии:

- Среди побочных эффектов преобладают токсические поражения быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации и митотической активности) тканей.
- С увеличением возраста пациента (особенно после 65 лет [62, 80, 103]) падают регенеративные возможности тканей в целом и костного мозга в частности, что способствует развитию осложнений.
- Тяжесть общего состояния пациента и его истощение способствуют развитию осложнений химиотерапии (пациенты с оценкой выше 2 баллов по шкале ECOG требуют тщательно контроля и, возможно, коррекции терапии [58]).
- Наличие сопутствующих заболеваний и воспаления повышает вероятность развития токсичности в отношении того или иного органа/ткани.
- Различия в молекулярном механизме действия, специфичности к стадиям жизненного цикла клеток, фармакокинетики и фармакодинамики противоопухолевых препаратов создают предпосылки к более вероятному развитию тех или иных осложнений.
- Дозозависимость эффектов: увеличение разовых, курсовых и кумулятивных (накопленных пациентом за все время лечения) доз химиопрепаратов повышает вероятность токсичности.

Эффективность химиотерапевтического лечения для большинства противоопухолевых препаратов находится в экспоненциальной зависимости от интенсивности дозы (количества действующего вещества на площадь поверхности тела за единицу времени). Таким образом, «одним из основных принципов

химиотерапии выступает использование максимальной дозы в минимальный промежуток времени» [58].

При реализации этого принципа врач-онколог сталкивается с дозолимитирующей токсичностью химиотерапии, которая не позволяет не только увеличивать, но и поддерживать интенсивность дозы противоопухолевых препаратов на целевом уровне. Для большинства групп современных химиопрепаратов дозолимитирующими являются миелотоксичность и, в частности, токсическая нейтропения [39].

Вопросам профилактики, контроля и преодоления дозолимитирующей токсичности отводится большое внимание в работе современных онкологов-химиотерапевтов. Профилактика и коррекция осложнений противоопухолевого лечения получила название сопроводительной или поддерживающей терапии (supportive care).

1.3. Поддерживающая терапия. Профилактика и коррекция миелотоксических осложнений химиотерапии

Суммарный эффект химиотерапевтического лечения определяется балансом между противоопухолевой эффективностью и токсичностью терапии.

С одной стороны, снижение доз химиопрепаратов и отсроченные курсы химиотерапии приводят к заметному ухудшению результатов лечения онкологического заболевания [72, 73, 74].

С другой стороны, если пациенту приходится откладывать или прекращать терапию в связи с непереносимыми побочными эффектами или «(что наиболее важно в случае проведения паллиативного лечения) он получает выигрыш в выживаемости ценой тяжелой токсичности, суммарная эффективность лечения представляется гораздо менее очевидной» [20].

Из миелотоксических эффектов основное внимание сопроводительной терапии направлено на борьбу с анемией и нейтропенией, как наиболее часто развивающихся и одновременно дозолимитирующих осложнений противоопухолевой химиотерапии. Традиционно для контроля миелосупрессии используется подсчет содержания гемоглобина и различных клеточных популяций в периферической крови.

Общеклинический анализ крови, как правило, проводится перед каждым очередным курсом химиотерапии, в дальнейшем он может быть повторен достаточное количество раз для контроля за ожидаемыми или возникшими миелотоксическими осложнениями.

По гематологическим показателям (концентрация гемоглобина, гематокрит, количества эритроцитов и ретикулоцитов, эритроцитарные индексы: MCV, MCH, MCHC) врач-онколог может определить тип и глубину анемии у пациента. Оценить угнетение тромбоцитопоэза позволяют количество тромбоцитов, тромбоцит и тромбоцитарные индексы, например, MPV.

Миелотоксические лейко- и нейтропении диагностируют по снижению количества соответствующих клеток. Все гематологические анализаторы реализуют подсчет общего количества лейкоцитов, а также подсчитывают абсолютное количество и процентное содержание для их субпопуляций: кроме нейтрофилов, являющихся самой многочисленной фракцией лейкоцитов, может производиться отдельный подсчет количества лимфоцитов. Анализаторы продвинутого уровня (так называемые «5-diff геманализаторы») могут дополнительно дифференцировать клетки, не отнесенные к нейтрофилам или лимфоцитам, выделяя из них, как правило, малочисленные популяции эозинофилов, базофилов, моноцитов. [19]

Для нейтропении различают проведение первичной и вторичной профилактики. Под первичной профилактикой подразумевают проведение превентивных мероприятий, направленных на сокращение риска развития нейтропенической инфекции у пациентов, впервые получающих данный режим химиотерапевтического лечения. Вторичная профилактика — это «назначение миелоцитокинов пациентам, у которых уже отмечалось развитие фебрильной нейтропении (нейтропенической инфекции) после предшествующего аналогичного цикла химиотерапии» [20].

Назначение миелоцитокинов рекомендовано пациентам, получающим радикальную противоопухолевую химиотерапию (в т.ч. адъювантную). Как было показано выше, для данной категории больных соблюдение запланированной интенсивности терапии необходимо для максимальной вероятности излечения. Для больных, получающих терапию с другой целью (продление жизни, симптоматическая химиотерапия), для снижения риска развития фебрильной нейтропении должен рассматриваться вопрос о возможности редукции доз цитостатиков или смене режима лечения на менее миелосупрессивный [25, 43].

На сегодняшний день основным методом профилактики нейтропении является назначение рекомбинантных миелоидных ростовых факторов — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [20, 52].

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропении NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать следующие колониестимулирующие факторы (КСФ): пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

Использование Г-КСФ (филграстима) в качестве средства профилактики нейтропении включено в официальные клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ (<http://cr.rosminzdrav.ru>) для ограниченного количества схем химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований [26].

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропении использовать не рекомендуется, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов [49, 121].

Профилактика фебрильной нейтропении колониестимулирующими факторами не может быть назначена одновременно с введениями химиопрепаратов – это приводит к супрессии костного мозга, и к тяжелым тромбоцитопениям в частности. Назначения Г-КСФ должны быть завершены за 48 часов до курса химиотерапии и не могут быть начаты ранее 24 часов после окончания введения цитостатиков [49].

По накопленным результатам клинических исследований был проведен метаанализ, в котором были выявлены режимы химиотерапии, которые связаны с высоким риском развития выраженных лейко- и нейтропений. EORTC/ESMO публикуют в своих рекомендациях списки схем химиотерапии с высоким риском нейтропенических осложнений, при использовании которых пациентам показана первичная профилактика гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. Примерами таких схем лечения могут служить: DCF (Доцетаксел, Фторурацил, Цисплатин); GC (Гемцитабин, Карбоплатин); PG (Гемцитабин,

Цисплатин); ТС (Карбоплатин, Паклитаксел); СНОР-14 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и многие другие режимы [62, 80].

Стоимость сопроводительной терапии Г-КСФ была оценена в фармакоэкономическом исследовании в рамках диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук А.В. Снегового, опубликованной в 2016 году, из расчета на пациента весом 70 кг, получавшим 4 курса химиотерапии с профилактикой нейтропенией, затраты на препараты Г-КСФ составляли [46]:

- Липэгфилграстим – 197 044 руб.;
- Пэгфилграстим – 270 284 руб.;
- Филграстим (11 инъекций в курсе профилактики) – 182 646 руб.;
- Ленограстим (11 инъекций в курсе профилактики) – 628 164 руб.

Для лечения постцитостатической анемии существует как традиционный способ коррекции в виде переливаний эритроцитарной массы, так и современный, основанный на использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз.

Согласно приказу Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови", гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л показаны в случае острых анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25 % и менее. При хронических анемиях основной целью лечения является устранение причины, вызвавшей анемию, а гемотрансфузии назначаются только для коррекции наиболее угрожающих симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина [27].

Альтернативным гемотрансфузиям методом коррекции анемии является назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов [47].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных как с постцитостатической анемией,

так и с анемией, непосредственно связанной с опухолевым процессом, повышает концентрацию гемоглобина в 60-70 % случаев. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ [0,60; 0,68]) [48]. Наибольшую эффективность показывает применение ЭСП у больных с солидными опухолями, а также при использовании платиносодержащих химиопрепаратов с выраженной нефротоксичностью [47].

К сожалению, препараты сопроводительной терапии тоже могут иметь нежелательные побочные эффекты. Так неадекватное (за пределами рекомендованных показаний) применение стимуляторов эритропоэза, в частности рекомбинантных эритропоэтинов, приводит к снижению годичной выживаемости пациентов из-за увеличения частоты тромбоэмболических осложнений (относительный риск 1,67; 95 % ДИ [1,35; 2,06]) [48],[2, 58]. Также упоминаются случаи аутоиммунизации пациентов к эндогенному эритропоэтину на фоне длительного лечения нефрогенной постцитостатической анемии стимуляторами эритропоэза – такая неблагоприятная реакция приводит к аплазии красного кровяного ростка (pure red cell aplasia) [58, 108].

Необходимость в регламентировании применения препаратов сопроводительной терапии общепринята. Различными профессиональными сообществами онкологов-химиотерапевтов в нашей стране и за рубежом (RUSSCO, EORTC, ASCO, NCCN, MASCC) постоянно вырабатываются и поддерживаются в актуальном состоянии протоколы и рекомендации по ведению поддерживающей терапии в отношении того или иного токсического осложнения химиотерапии [20, 45, 48, 49, 58, 59, 113, 118].

1.4. Шкалы для оценки миелотоксических эффектов химиотерапии

Для использования стандартизированных протоколов химиотерапевтического лечения и рекомендаций по сопроводительной терапии необходимы единые шкалы оценки состояния пациента. Также, как для оценки эффекта противоопухолевого лечения существуют критерии ВОЗ и RECIST, для оценки токсических эффектов химиотерапии разработаны специальные критерии. Такие шкалы предлагают для использования многие медицинские организации и профессиональные ассоциации, в то числе ВОЗ, NCI, EORTC, ECOG, JCOG [38, 40, 58, 79, 127].

Первая такая шкала была представлена ВОЗ еще в 1979 году и поддерживается в актуальном состоянии до настоящего времени [58, 111, 137]. Позднее, в 1982 году появились критерии оценки токсических эффектов от ECOG [119], последняя редакция которых доступна на сайте организации ecog.org в сети Интернет [82].

В 1995 году свою версию критериев токсичности представила EORTC в сотрудничестве Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [79], они были адаптированы к оценке нежелательных побочных эффектов радиологического лечения. Однако, за счет схожести острых осложнений лучевой терапии с токсичностью химиопрепаратов можно встретить в литературе примеры сравнения критериев EORTC с критериями относящимися строго к химиотерапии [58].

Американский национальный институт рака (NCI) опубликовал первую версию критериев NCI Common Toxicity Criteria (CTC) в 1984 году, вторая версия NCI CTC v2.0 была выпущена в 1999 году [117] – она получила широкое распространение по всему миру, в том числе используется в различных российских медицинских изданиях и публикациях [2, 38, 58, 59, 60].

В 2006 году NCI выпустил следующую версию критериев, озаглавив их Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v3.0) – общий терминологический критерий для побочных реакций [114], обновленный в 2009-

2010 годах до версии NCI CTCAE v4.03 [115]. В настоящий момент действует пятая версия NCI CTCAE v5.0 [116], изданная в ноябре 2017 года и не имеющая отличий в области оценки миелотоксичности от предыдущей, четвертой версии.

Эта эволюция наименований критериев учета токсичности химиотерапии NCI, включающая замену в их названии «Toxicity» на «Terminology» (при сохранившемся аббревиатуре и продолжающейся нумерации версий), отражает развитие самих критериев в сторону обобщения представлений о токсических реакциях, как о еще одном варианте нежелательных побочных явлений медикаментозной терапии.

По комментариям разработчиков критериев NCI [114, 115] это было сделано для обеспечения совместимости с существующей с 1993 года номенклатурой MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Медицинский словарь для регуляторной деятельности). Она представляет собой международный иерархически структурированный словарь терминов для описания нежелательных реакций, возникающих при медицинском применении лекарственных препаратов.

Номенклатура используется регуляторными органами в сфере обращения лекарственных средств в государствах- и регионах-членах ICH (The International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) [134].

Термины номенклатуры используются при составлении отчетов по безопасности лекарственных средств на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата: в том числе при проведении клинических исследований согласно рекомендациям ICH GCP (Good Clinical Practice, правила надлежащей клинической практики), а также при составлении информации о препарате, например, в разделе "Нежелательные реакции" [22, 134].

Общим свойством всех критериев для оценки нежелательных реакций и токсичности лечения является выделение степеней тяжести (grades), позволяющих

сравнивать выраженность разных токсических эффектов. В большинстве изученных исследовательских и практических работ использовались критерии ВОЗ и NCI. В каждом из них представлены пятиуровневые градации тяжести, общие для всех токсических реакций. Увеличение степени токсичности по шкале отражает выраженность побочной реакции, нарастание тяжести состояния пациента и возможную угрозу для его жизни, необходимость и способы коррекции нарушений [58, 60, 111].

Шкалы ВОЗ и NCI не идентичны друг другу. Так шкала ВОЗ имеет нулевую степень токсичности, отсутствующую в NCI CTCAE и характеризующуюся отсутствием клинических проявлений и изменениями лабораторных показателей, укладывающихся в границы норм (референтных пределов) для половозрастной группы пациентов [111, 137]. В шкале NCI CTCAE существует пятая степень тяжести, выделенная специально для указания смерти вследствие токсичности. Данная степень применима не ко всем миелотоксическим побочным эффектам и отсутствует в критериях ВОЗ [114, 115, 117].

Однако в области своих основных значений: от первой до четвертой степени, шкалы ВОЗ и NCI CTCAE практически совпадают, лишь немного отличаясь в формулировках. Сравнение описаний для разных степеней токсичности из обоих критериев приведено в Таблица 1 ниже.

Таблица 1. Сравнение шкал для оценки тяжести побочных токсических реакций химиотерапевтического лечения по критериям ВОЗ [137] и NCI [115, 116].

Степень токсичности	Описание по критерию ВОЗ	Описание по критерию NCI CTCAE 5
0 (норма)	Клинически не проявляющиеся изменения, лабораторные показатели в пределах нормы	-
I (легкая)	Минимальные изменения самочувствия больного и лабораторных показателей, не требующие медикаментозной коррекции.	Бессимптомные или слабо выраженные. Не требуют вмешательства, только клиническое наблюдение и/или мониторинг лабораторных показателей.
II (умеренная)	Следует проводить лечение возникших нарушений, поскольку они влияют на общую активность больного и вызывают умеренные изменения лабораторных показателей.	Умеренные или локальные симптомы. Показаны консервативные медицинские вмешательства. Ограничение возможности самообслуживания у больного.

III (тяжелая)	Требуется активное симптоматическое лечение, отсрочка очередного цикла химиотерапии и/или снижения доз цитостатиков. Характерно значительное ухудшение самочувствия и состояния больного, а также лабораторных параметров.	Тяжелые и значимые для продолжения лечения побочные реакции, еще не проявляющие непосредственную опасность для жизни пациента. Показана госпитализация или ее продление. Серьезные ограничения возможности самообслуживания у больного.
IV (очень тяжелая)	Возникшие побочные реакции, представляют непосредственную угрозу для жизни больного	Опасные для жизни пациента побочные реакции. Требуется срочная и интенсивная коррекция.
V (смерть)	-	Смерть пациента вследствие побочной реакции.

Критерии для определения токсичности предоставляют конкретные показатели, по значениям которых можно установить градацию того или иного токсического побочного эффекта химиотерапии. Они могут иметь описательный характер для клинических наблюдений, например, в случае токсических поражений слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта: стоматитов и эзофагитов (гиперемия – I степень; изъязвления – II степень; вторичная инфекция – III степень; некротические изменения – IV степень).

Встречаются критерии, в которых клиническая картина дополнена некоторыми количественными признаками, например, для токсической диареи в критерии включено количество эпизодов в течение суток (2-3 эпизода – I степень; 4-6 эпизодов – II степень; 7-9 эпизодов – III степень; более 10 эпизодов – IV степень). [58, 115]

Для токсических повреждений красного костного мозга критерии носят полностью количественный характер и ориентируются на показатели лабораторных исследований периферической крови. За счет использования современных автоматических гематологических анализаторов эти показатели больного можно оперативно контролировать с высокой точностью, воспроизводимостью и сравнимостью результатов между собой. Сравнение интервалов гематологических показателей из наиболее широко используемых

критериев [60, 79, 82, 111, 115, 116, 117, 137] для определения токсичности химиотерапии приведено в Таблица 2 ниже.

Интервалы значений, приведенные в Таблица 2, упорядочены по мере нарастания тяжести осложнения от своей верхней границы к нижней (т.к. при гематологический токсичности показатели снижаются). Интервалы могут совпадать своими крайними точками – в таком случае значение начала интервала следует относить к предыдущей степени токсичности, это так называемая «выколота точка». Например, количество лейкоцитов $2 \cdot 10^9/\text{л}$ будет соответствовать по всем критериям второй степени лейкопении. В строгой математической записи интервал для третьей степени лейкопении будет выглядеть как $[1,0; 2,0)$, где круглая скобка как раз отмечает не включение значений равных двум в этот интервал. В исходном английском тексте стандарта применяются обозначения вида « $< 2,0 - 1,0$ », где знак меньше заменяет круглую скобку.

Проанализировав интервалы значений для гематологических показателей, представленных в Таблица 2, можно отметить схожесть подходов к классификации миелотоксических осложнений во всех рассмотренных критериях. Однако, наиболее полно совпадение отмечается на границе между умеренной токсичностью II степени и тяжелыми (выраженными) побочными реакциями III степени.

Вероятно, это причина, по которой многие исследования для моделей бинарного прогноза миелотоксичности выделяют альтернативные исходы: развитие тяжелых или очень тяжелых (III – IV степени) осложнений в противовес отсутствию осложнений или развитию слабых и умеренных осложнений (I – II степени). Подхода по выделению тяжелой и очень тяжелой степеней выраженности миелотоксических осложнений в целевую группу проводимого анализа придерживаются многие исследователи, разрабатывавшие прогностические модели миелотоксичности [47, 71, 93, 124].

Таблица 2. Сравнение интервалов для определения степени миелотоксичности по критериям ВОЗ (1979 г.), NCI CTC v2.0 (1999 г.), NCI CTCAE v3.0 (2006 г.), NCI CTCAE v4.0 (2009 г.), CTCAE v5.0 (2017 г.), ECOG (1982 г.) и EORTC/RTOG (1995 г.).

НГН – нижняя граница нормы

Контролируемый показатель	Критерий	I степень	II степень	III степень	IV степень
Концентрация гемоглобина в крови, г/л	ВОЗ	110 ~ 95	95 ~ 80	80 ~ 65	< 65
	NCI CTC v2.0	120 ~ 100	100 ~ 80	80 ~ 65	< 65
	NCI CTCAE v3.0	НГН ~ 100	100 ~ 80	80 ~ 65	< 65
	NCI CTCAE v4.0	120 ~ 100	100 ~ 80	< 80, показаны трансфузии	Жизнеугрожающая анемия
	NCI CTCAE v5.0	120 ~ 100	100 ~ 80	< 80, показаны трансфузии	Жизнеугрожающая анемия
	ECOG	120 ~ 100	100 ~ 80	79 ~ 65	< 65
	EORTC/RTOG	110 ~ 95	95 ~ 75	75 ~ 50	-
Количество тромбоцитов в крови, 10 ⁹ /л	ВОЗ	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	< 25
	NCI CTC v2.0	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 10	< 10
	NCI CTCAE v3.0	НГН ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	< 25
	NCI CTCAE v4.0	НГН ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	< 25
	NCI CTCAE v5.0	НГН ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	< 25
	ECOG	НГН ~ 75,0	74,9 ~ 50,0	49,9 ~ 25,0	< 25,0
	EORTC/RTOG	100 ~ 75	75 ~ 50	50 ~ 25	< 25
Общее количество лейкоцитов в крови, 10 ⁹ /л	ВОЗ	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	NCI CTC v2.0	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	NCI CTCAE v3.0	НГН ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	NCI CTCAE v4.0	НГН ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	NCI CTCAE v5.0	НГН ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
	ECOG	3,9 ~ 3,0	2,9 ~ 2,0	1,9 ~ 1,0	< 1,0
	EORTC/RTOG	4,0 ~ 3,0	3,0 ~ 2,0	2,0 ~ 1,0	< 1,0
Абсолютное количество нейтрофилов в крови, 10 ⁹ /л	ВОЗ	2,0 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	NCI CTC v2.0	2,0 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	NCI CTCAE v3.0	НГН ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	NCI CTCAE v4.0	НГН ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	NCI CTCAE v5.0	НГН ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5
	ECOG	1,9 ~ 1,5	1,4 ~ 1,0	0,9 ~ 0,5	< 0,5
	EORTC/RTOG	1,9 ~ 1,5	1,5 ~ 1,0	1,0 ~ 0,5	< 0,5

Руководства к критериям указывают, что в случае, если неблагоприятная побочная реакция фиксируется более чем один раз в течение курса химиотерапевтического лечения (например, в период проведения курса химиотерапии выполняются несколько гематологических исследований), то должна быть выбрана максимальная степень токсичности для каждого вида осложнений.

Также критерии NCI [114, 115, 116, 117] устанавливают правило интерпретации исходного уровня (baseline) анализируемых показателей: степень токсичности не устанавливается на основании состояния пациента до начала химиотерапии, однако, если произойдет значимое изменение показателя по окончании очередного курса лечения степень должна быть зафиксирована.

В том или ином виде критерии оценки токсичности присутствуют в любом исследовании, посвященном осложнениям химиотерапии. Использование таких стандартизованных шкал облегчает интерпретацию и сравнение результатов исследований между собой во время их изучения или метаанализа.

1.5. Прогнозирование миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения

Прогнозирование возможных токсических осложнений очередного курса химиотерапевтического лечения является важной задачей. Ее решение позволило бы врачу-онкологу принять меры по их предупреждению или минимизации негативных последствий посредством использования препаратов сопроводительной терапии, назначения дополнительных лабораторных исследований для контроля показателей пациента, своевременной коррекции схемы или курсовой дозы химиотерапевтических препаратов.

Научные работы по оценке риска и прогнозированию миелотоксических осложнений можно разделить на две условные группы: *«широкие исследования»*, анализирующие множество схем лечения и заболеваний, и *«узконаправленные исследования»*, в которые включались только пациенты с определенными схемами лечения и/или нозологиями ЗНО. Обе группы имеют как свои достоинства, так и специфические недостатки.

В первую группу (*«широкие исследования»*) можно отнести крупные исследования посвященные максимально полному изучению одного из видов токсичности, например, анемии или лейко- и нейтропении. В таких исследованиях на больших выборках пациентов сравниваются множество различных нозологий и схем химиотерапии. Их результаты дают общие и универсальные критерии для оценки рисков миелотоксичности, которые можно преобразовать в понятные и применимые решающие правила или балльные шкалы для подсчета группы риска без использования программных средств. Однако, для конкретного пациента они могут оказаться недостаточно специфичными, предоставив результат из зоны промежуточного риска и оставив такой клинический случай без однозначного решения.

Примером подобного исследования является шкала оценки риска тяжелой постцитотоксической анемии, разработанная группой французских ученых под руководством Isabelle Ray-Coquard в 1999 г. С помощью логистической регрессии

на выборке из 2143 пациентов с различными нозологиями злокачественных новообразований было выделено три прогностических фактора, простая оценка которых до начала лечения позволяла определить группу риска тяжелой анемии [110, 124]:

- Концентрация гемоглобина ниже 120 г/л – 3 балла риска.
- Количество лимфоцитов меньше $0,7 \cdot 10^9$ /л – 1 балл риска.
- Тяжесть функционального статуса по ECOG/ВОЗ выше первой степени – 1 балл риска.

Вероятность тяжелой постцитотоксической анемии, которая потребует коррекции с помощью переливания крови, оценивалась в 30% при сумме баллов ≥ 4 , сумма баллов от 2 до 3 соответствовала вероятности в 11% (это категория пациентов промежуточного риска), сумма баллов равная 1 – вероятности в 4%, сумма баллов 0 – 1% [124].

Еще одним примером может служить исследование А.В. Снегового: в рамках диссертации 2016 года на соискание ученой степени доктора медицинских наук им на 115 пациентах была рассчитана модель для прогноза постцитостатической анемии 3-4 степени выраженности по NCI CTCAE 3.0. Автором была описана модель развития анемии, использующая уровень общего белка, показатели обмена железа, концентрацию эндогенного эритропоэтина и некоторые схемы химиотерапии, выделенные как «режимы с производными платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин) доцетакселом, винкаалколоидами, доксорубицином» [47]. К сожалению, описание полученных операционных характеристик или способа валидации модели в работе приведено не было.

Большое влияние на прогнозирование миелотоксических осложнений оказало следующее масштабное европейское исследование анемии при раке (The European Cancer Anaemia Survey, ECAS), проведенное в начале 2000-ых годов в 24 европейских странах. В массив было включено множество информации о 15367 онкологических пациентах, включая демографические данные, тип опухоли,

функциональный статус, уровень гемоглобина, сведения о лечении злокачественного новообразования и использованных способах коррекции анемии.

Исходно исследование ECAS имело перед собой скорее эпидемиологические цели в изучении распространенности, заболеваемости и эффективности разных схем коррекции анемии; однако уже на момент описания результатов были доказательно подтверждены ряд закономерностей [58, 70, 101, 102]:

- Более высокие частоты анемии у пациентов с рецидивами онкологических заболеваний (75,4%), по сравнению с пациентами со впервые установленным опухолевым процессом (64,1-67,2%).
- Нарастание частоты и тяжести анемии с увеличением порядкового номера курса химиотерапии.
- Высокая частота анемии у пациентов, получавших химиотерапию (62,7%), по сравнению с больными проходившими химиолучевое (41,9%) и только лучевое (19,5%) лечение.
- Высокая корреляция между уровнем гемоглобина и функциональным статусом больного.
- Ассоциация некоторых схем лечения с высокой вероятностью развития анемии, в особенности для режимов, содержащих препараты платины.

Данные и выявленные закономерности накопленные в результате исследования ECAS были положены в основу работы по созданию прогностической шкалы, построенной с помощью методов логистической регрессии и опубликованной Peter J. Barrett-Lee с его соавторами в 2006 году [68]. Из выборки всех 5900 пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение в рамках ECAS, были отобраны 2070 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (больше 120 г/л) перед получением первого курса химиотерапии и случайным образом разделены на обучающую и контрольную выборки.

С помощью регрессионного анализа с пошаговым исключением предикторов на основе функции правдоподобия исследователи получили набор предикторов для оценки риска, представленный в Таблица 3.

Таблица 3. Прогностические факторы, степень значимости и баллы для расчета риска развития анемии по результатам исследования [68] Barrett-Lee с соавторами. ЗНО – злокачественные новообразования.

Прогностический фактор (предиктор)	Значение p (Оценка Wald)	Баллы риска
Уровень гемоглобина до начала химиотерапии: - Женщины < 129 г/л; - Мужчины < 134 г/л.	< 0,0001	11
ЗНО легких или гинекологических органов	< 0,0001	11
ЗНО прочих локализаций, кроме желудочно-кишечного тракта и колоректального рака	0,0002	8
Использование в терапии препаратов платины	< 0,0001	8
Пол пациента – женский	0,0002	6

Проверяя прогностические факторы для конкретного пациента, врач-онколог должен суммировать баллы риска (вычисленные по коэффициентам регрессии), если у пациента присутствует соответствующий фактор. Сумма баллов до 15 относит пациента в группу низкого риска с вероятностью развития анемии до 45%, сумма баллов от 16 до 23 соответствует повышенному риску анемии с вероятностью до 71%, а сумма баллов свыше 24 – наибольшему риску анемии до 84% [58, 68].

Исследователи дополнительно провели валидацию своих результатов на контрольной выборке, приведя модель к бинарной (будет осложнение или его не будет, без зоны промежуточного риска) с порогом отсечения (threshold) на сумме в 17 баллов по шкале из Таблица 3. Полученная модель обладала хорошими прогностическими характеристиками, подтвержденными на контрольной выборке пациентов, с чувствительностью 69,8%, специфичностью 68,1% и площадью под ROC-кривой 0,723 с 95% доверительным интервалом (0,774; 0.836) [68].

Отечественные исследователи также вели работы по созданию обобщенных шкал прогнозирования миелотоксических осложнений химиотерапии. Так в научных работах Сакаевой Д.Д. с соавторами предлагается к использованию способ прогнозирования токсической нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей [45, 46].

С помощью последовательно проведенных одно- и многофакторного регрессионного анализа основной и контрольных групп пациентов, состоявших из 1530 и 523 пациентов соответственно, были выделены следующие прогностические факторы, связанные с увеличенным риском тяжелой нейтропении:

- пол пациента – женский;
- избыток или дефицит массы тела, превышающий 10%;
- стадия заболевания выше первой;
- наличие исходной анемии;
- наличие исходной гипопропротеинемии;
- установленный эндотоксикоз тяжелой или средней степени;
- наличие у пациента иммунодефицита.

Бальные оценки факторам не назначались, вместо них предлагалось использовать расчет вероятности в виде числа на интервале от 0 до 1 по логистическому уравнению.

В своем исследовании Д.Д. Сакаева указывает на спорность использования функционального статуса пациента в качестве предиктора: «Однофакторный корреляционный анализ показал, что развитие осложнения на 77% определяется значением индекса Карновского. По-видимому, это связано с тем, что данный показатель интегративный. Для оценки степени значимости остальных показателей, выделенных при однофакторном анализе, мы исключили индекс Карновского из факторных показателей.» [45]

В.К. Боженко в своей диссертации «Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии» отмечает аналогичные тенденции повышенной значимости функционального статуса больного в обзорных частях своей работы, посвященной многопараметрическому анализу лабораторных данных в онкологии [3].

Включение подобных, субъективно установленных предикторов, в обучающую выборку и прогностическую модель приведет к ухудшению качества

прогноза при клиническом использовании. Учитывая субъективность определения функционального статуса и по шкале ECOG/ВОЗ, и в виде индекса Карновского, в исследованиях, связанных со статистическим моделированием, их необходимо заменить на специально разработанные и стандартизованные способы измерения функционального статуса и качества жизни больного. [3, 61, 75]

На текущий момент наиболее распространённым способом оценки риска нейтропенических осложнений являются рекомендации ESMO/EORTC, поддерживаемые Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO). В них указано, что показанием для назначения сопроводительной терапии колониестимулирующими факторами с целью профилактики тяжелых миелотоксических нейтро- и лейкопении, а также фебрильной нейтропении является вероятность развития этих осложнений, превышающая 20% [49, 62, 80, 104].

Для оценки этой вероятности предлагается перед каждым курсом химиотерапии проводить оценку индивидуального риска для каждого пациента, по следующему достаточно простому алгоритму [48, 62, 80]:

1. Оценить по опубликованным рекомендациям [62] риск развития фебрильной нейтропении для выбранного режима химиотерапии:
 - Для режимов с известным высоким риском ($>20\%$) рекомендуется назначение сопроводительной терапии колониестимулирующими факторами.
 - Для режимов с известным низким риском ($<10\%$) не рекомендуется назначение сопроводительной терапии колониестимулирующими факторами.
2. Для режимов химиотерапии с промежуточным риском (10 - 20%) предлагается провести дополнительную оценку факторов риска, связанных с пациентом:
 - Возраст пациента более 65 лет;
 - Проведение химиолучевой терапии;

- Фебрильная нейтропения в анамнезе;
- Распространенное ЗНО и/или опухолевое поражение красного костного мозга;
- Концентрация гемоглобина в крови менее 120 г/л;
- Наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы печени, почек;
- Женский пол пациента;
- Неудовлетворительное питание и/или общее состояние пациента

Большинство авторов выделяют возраст пациента старше 65 лет, как ключевой фактор для отнесения его в группу высокого риска. Также доказано, что повышают риск анамнез, осложненный нейтропенией, и распространенные ЗНО, особенно с поражениями костного мозга [62, 80, 103].

Для остальных признаков, к сожалению, нет указаний по интерпретации, которые необходимо учесть при назначении режима химиотерапии с промежуточным риском нейтропении. Это создает возможность для их разнонаправленного толкования.

Необходимость предоставления единого базиса по оценке риска токсических осложнений была продемонстрирована в исследованиях группы американских ученых под руководством Gary H. Lyman [83, 104, 105, 106]. Исходно ими была разработана прогностическая модель нейтропенических осложнений химиотерапии, основанная на логистическом регрессионном анализе данных о лечении 3760 пациентов, которая обладала хорошими прогностическими характеристиками, подтвержденными на контрольной выборке: чувствительность составила 85%, специфичность – 58,7%, площадь под ROC-кривой 0,805 (95% ДИ [0,774; 0,836]) [105, 106].

В дальнейшем коллективом авторов было произведено сравнение оценок риска развития тяжелой миелотоксической нейтропении и фебрильной нейтропении между прогнозируемыми результатами полученной модели и

заклучениями 124 квалифицированных онкологов (медиана опыта клинической практики составляла 12 лет). Выборка составляла 994 пациента с немиелоидными злокачественными новообразованиями, впервые получавших химиотерапию в режиме с известным промежуточным риском фебрильной нейтропении по рекомендациям ESMO/EORTC. Была показана очень низкая корреляция оценок риска нейтропении между моделью и врачами-онкологами, коэффициент корреляции составил 0,249 (95% ДИ: 0,179 – 0,316) [104].

Исходя из полученных результатов, авторы приходят к выводам о гетерогенности представлений практикующих врачей о значимости тех или иных прогностических факторов и, как следствие, разнонаправленности их оценок риска токсических осложнений для пациента. Это затрудняет применение существующих клинических рекомендаций по профилактике нейтропении. Для решения указанных проблем авторы предлагают использовать системы поддержки клинических решений, демонстрирующих пользователю не только заключение с прогнозом, но и специальный отчет по факторам, повлиявшим на результат оценки риска [104, 106].

Прогнозированию тяжелой миелотоксической тромбоцитопении посвящено намного меньше крупных работ, чем другим миелотоксическим осложнениям. Первое крупное исследование прогностических факторов было произведено J.Y. Blay с соавторами [71].

Исходно авторы выделили группу препаратов назначения, которых по их мнению было ассоциировано с повышенным риском тромбоцитопении: доксорубин (с курсовой дозой более 90 мг/м² поверхности тела), эпирубин (>90 мг/м²), цисплатин (>100 мг/м²), ифосфамид (>9 г/м²), циклофосфамид (>1 г/м²), этопозид (>500 мг/м²), цитабин (>1 г/м²) [71].

В дальнейшем с помощью логистической регрессии на выборке из 1051 пациентов с различными нозологиями злокачественных новообразований и схемами их химиотерапии был выявлен ряд прогностических факторов,

присутствие которых до начала лечения позволяло определить группу риска тяжелой тромбоцитопении [71]:

- Наличие в схеме лечения хотя бы одного препарата из ассоциированных с повышенным риском.
- Количество тромбоцитов меньше $150 \cdot 10^9$ /л
- Количество лимфоцитов меньше $0,7 \cdot 10^9$ /л
- Тяжесть функционального статуса по ECOG/ВОЗ выше первой степени

Вероятность тяжелой миелотоксической тромбоцитопении, требующей трансфузии тромбоцитов для коррекции, оценивалась в 44,5% (95% ДИ: 37-52) при присутствии хотя бы трех факторов риска; для двух факторов вероятность составляла уже 13% (95% ДИ: 10-17); с одним фактором – 7% (95% ДИ: 5-10); при отсутствии факторов риска на момент начала химиотерапии 1,5% (95% ДИ: 1-2) [71].

В более поздних работах исследователи ограничивались публикациями относительных рисков для отдельных выявленных факторов миелотоксической тромбоцитопении, не систематизируя их в единое прогностическое правило или алгоритм. Так Anna Nitron с соавторами на выборке из 254 пациентов изучали ассоциации тяжелой, с количеством тромбоцитов меньше $75 \cdot 10^9$ /л, клинически значимой тромбоцитопении с различными режимами терапии. Повышение частоты тромбоцитопении было выявлено для следующих схем терапии: Цисплатин + Гемцитабин (частота осложнений 57%), Карбоплатин + Гемцитабин (29%), Цисплатин + Этопозид (18%). Наибольшее отношение шансов на развитие осложнения (odds ratio, OR [15]) было выявлено у пациентов с новообразованиями мочевого пузыря OR=13,7 (95% ДИ: 2,89–64,7), $p=0,001$ и пациентов, недавно перенесших инфекцию OR=3,8 (95% ДИ: 1,45–10,1), $p=0,007$ [93].

В схожем по дизайну исследовании Maarten J. ten Berg с соавторами на выборке из 614 пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение по 37 различным схемам, были исследованы относительные риски (relative risk, RR [15]) развития тромбоцитопении, с количеством тромбоцитов меньше $100 \cdot 10^9$ /л, для

различных режимов моно- и полихимиотерапии в сравнении с монотерапией цисплатином. Было показано значительное увеличение относительных рисков при терапии по схемам: Карбоплатин + Гемцитабин $RR=10,1$; (95% ДИ: 5,5-18,5) и Карбоплатин + Паклитаксел + Этопозид $RR=11,8$; (95% ДИ: 6,7-20,8) [69].

Вторая группа (*«узконаправленные исследования»*) включает в себя разнообразные исследования риска миелотоксических осложнений, ограниченных определенной нозологией злокачественных новообразований и/или схемами их лечения. Они проводятся на меньших выборках пациентов и представлены намного большим числом работ.

Результаты подобных исследований намного более специализированные и, как правило, предоставляют более точные прогностические результаты благодаря использованию специфических предикторов, причинно-следственная связь которых с осложнением далеко не всегда бывает очевидна для врача-клинициста.

Характерным примером прогностической модели из второй группы является работа отечественных ученых из Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР). На выборке данных о 272 введениях цитостатиков (курсов лечения), проведенных 36 пациентам, получавшим химиотерапию при лимфоме Ходжкина в режиме двухнедельного чередования ABVD/CEA (первый этап: адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин / второй этап: белустин, этопозид, адриамицин), разработанном в РНЦРР, был проведен дискриминантный анализ гематологических показателей. [17]

Модель индивидуального прогноза для лейкопении II-IV степени по ВОЗ (общее количество лейкоцитов $< 3 \cdot 10^9/\text{л}$) показала хорошие результаты в оценке риска перед проведением очередного курса химиотерапии с чувствительностью 85,5% и специфичностью 95,5% на обучающей выборке. Авторы делают предположение о возможности применения этой модели и для пациентов, получающих химиотерапию при лимфоме Ходжкина по стандартным схемам ABVD или BEACOPP-14 (циклофосфан, доксорубицин, этопозид, прокарбазин, винкристин, блеомицин, преднизолон). [17]

В исследовании китайских ученых [76] была построена модель прогноза нейтропенических осложнений у 428 пациенток, получавших адъювантную и неадъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы без первичной профилактики колониестимулирующими факторами. С помощью логистической регрессии была определена группа повышенного риска (23,1%) развития фебрильной нейтропении уже после первого курса химиотерапии. Модель целенаправленно настраивалась на обеспечение высокого уровня отрицательной прогностической значимости, который составил 89,1%.

Для этого исследователи пожертвовали чувствительностью полученной модели (она составила всего 38,2%), чтобы поднять ее специфичность до 81,2%. В прогностическую модель вошли три показателя гематологических исследований, приведенных к бинарному виду специально отобранными точками отсечения:

- Абсолютное количество нейтрофилов $\leq 4,4 \cdot 10^9 / \text{л}$
- Абсолютное количество лимфоцитов $\leq 2,1 \cdot 10^9 / \text{л}$
- Абсолютное количество моноцитов $\leq 0,28 \cdot 10^9 / \text{л}$

Наиболее масштабным из рассмотренных исследований второй группы является работа, проведенная группой немецких ученых во главе с Marita Ziepert. Ими были тщательно проанализированы миелотоксические осложнения, возникшие у 1399 пациентов при химиотерапии агрессивных форм неходжкинских лимфом по наиболее распространенной схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в ее 14 и 21 дневных вариантах, в том числе с добавлением этопозида (аббревиатура СНОЕР) [138].

В исследование было реализовано получение прогноза о степени риска развития трех вариантов миелотоксических осложнений: лейкопении, анемии и тромбоцитопении. Прогностические правила были построены на основе модели пропорциональных шансов. В качестве входных данных в моделях были использованы категориальная переменная со схемой лечения (4 варианта схем ХТ), а также 12 переменных, приведенных к бинарным значениям: пол, возраст, площадь поверхности тела и вес пациента; функциональный статус, стадия

заболевания и поражение костного мозга опухолевым процессом; уровни гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов; активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, LDH) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ, γ GT); запланированная доза винкристина, нормированная на площадь поверхности тела пациента. Снимок экрана со вводом исходных данных представлен на Рисунок 1.

Prognostische Faktoren für x

← → ↻ <https://home.uni-leipzig.de/arndowski/htm.php> ☆ 🔍 ☰

Chemotherapy regimen

- ☐ 6 cycles CHOP and 14-day intervals with G-CSF
- ☐ 6 cycles CHOEP and 14-day intervals with G-CSF
- ☒ 6 cycles CHOP and 21-day intervals without G-CSF
- ☐ 6 cycles CHOEP and 21-day intervals without G-CSF

Factor

Age	☐ 18-60 years	☒ 61-75 years	
Gender	☐ male	☒ female	☐ unknown
Overweight (body size cm)*	☐ weight<? check body size!	☐ weight>=? check body size!	☐ unknown
Initial γ GT	☐ γ GT<=Upper Normal Limit	☐ γ GT>Upper Normal Limit	☐ unknown
Ann Arbor stage	☒ I, II	☐ III, IV	☐ unknown
Bone marrow involvement	☒ no	☐ yes and <=25%	☐ unknown
Initial LDH	☐ LDH<=Upper Normal Limit	☐ LDH>Upper Normal Limit	☐ unknown
Initial leucocyte count	☐ >7100x10 ⁹ /mm ³	☒ <=7100x10 ⁹ /mm ³	☐ unknown
Initial thrombocyte count	☐ >150x10 ⁹ /mm ³	☐ <=150x10 ⁹ /mm ³	☐ unknown
Initial haemoglobin	☐ female: >12; male: >13 g/dl	☒ female: <=12; male: <=13 g/dl	☐ unknown
Performance status ECOG	☒ 0, 1	☐ 2, 3	☐ unknown
Vincristine (body surface area m ²)#	☐ <=1.05 mg/m ²	☐ >1.05 mg/m ²	☒ unknown

* The limit is calculated as 115% Broca-index (body size in cm - 100)

With the body surface area information it is possible to decide whether the dose limit is exceeded (2 mg / body surface area > 1.05 mg/m²) or not

In case of unknown parameters a best and worst scenario will be calculated

Show models ☒ Leukopenia ☒ Thrombopenia ☒ Anaemia

Show expected toxicity for ☐ Cycle 1-3 ☐ Cycle 4-6 ☒ both

Colour scheme ☒ Multicoloured ☐ Blue

Last modified 06/13/16 03:42 pm

Рисунок 1. Входные данные для оценки риска развития миелотоксических осложнений для 4 вариантов схемы CHOP при химиотерапии неходжкинской лимфомы. Снимок экрана веб-приложения [98].

Расчет возможен как с учетом уже выявленной токсичности после первого курса химиотерапии, так и начальном планировании лечения. Из-за сложности расчета модель не публикуется в виде алгоритма, вместо этого на базе модели

создано веб-приложение для оценки токсичности, доступное через сеть Интернет. Для получения результатов расчета врачу-онкологу потребуется вручную заполнить входные данные из набора информации о пациенте и планируемом лечении, при отсутствии информации о некоторых показателях допустимо указание «unknown» – неизвестно.

К сожалению, данный калькулятор риска не предлагает возможности электронного обмена данными, что создает предпосылки для ошибок их ввода или неправильной интерпретации результатов. Данная проблема является общей для всех рассмотренных исследований: ни в одной из работ не было уделено достаточного внимания решению проблем распространения полученных способов прогнозирования и интеграции их с информационными системами автоматизированных рабочих мест врачей-онкологов.

Развивающийся электронный обмен медицинской информацией диктует необходимость использования в современных разработках терминологических систем для формализации и кодирования медицинских данных. Систематический обзор в Международном журнале медицинской информатики показал, что наиболее популярными кодификаторами являются МКБ (9-го и 10-го пересмотров), которые используются в 68% рассмотренных авторами системах поддержки принятия решений, и логический кодификатор клинических наблюдений LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes), который используется в 12% подобных систем [37, 63, 123].

Разработка LOINC ведется с 1994 года североамериканской некоммерческой организацией Regenstrief Institute, Inc. В США его активно используют в своих разработках такие крупные организации, как Американская Ассоциация Клинических Лабораторий (ACLA), Американский Колледж Патологов (CAP), HL7 International и другие. В настоящее время данный кодификатор применяется более чем в 140 странах мира и содержит более 50 тысяч закодированных тестов для обеспечения обмена результатами лабораторных и клинических исследований [125].

Благодаря этому LOINC был выбран организацией-разработчиком стандарта Health Level 7 (HL7) International в качестве предпочтительного кодификатора для лабораторных тестов в транзакциях между медицинскими учреждениями, лабораториями, оборудованием лабораторий и органами управления здравоохранением [91].

Резюмируя преимущества и недостатки рассмотренных прогностических моделей и их реализаций в программных продуктах, можно выделить следующие требования:

- ✓ прогностическая модель должна обладать сбалансированными показателями чувствительности и специфичности;
- ✓ расчет прогноза должен быть доступен в любой момент химиотерапевтического лечения, а не только перед первым курсом;
- ✓ исследование должно включать проспективную часть, прогностическая модель должна пройти валидацию на пациентах, данные которых не использовались для создания модели [107];
- ✓ наборы данных при использовании нескольких прогностических функций (при разных видах токсичности или нозологиях ЗНО, или схемах его лечения) должны быть гармонизированы между собой;
- ✓ программные реализации должны использовать общепризнанные терминологические системы (словари и справочники) для кодирования показателей, запрашиваемых из медицинских информационных систем и интегрированной электронной медицинской карты [21];
- ✓ прогностическая модель должна генерировать отчет о предикторах, повлиявших на результат расчета риска токсичности;
- ✓ программная реализация прогностической модели должна получать максимальное число данных для расчета прогноза самостоятельно, в фоновом режиме – в идеальной ситуации врач-онколог не должен вводить никаких дополнительных сведений, кроме стандартного оформления медицинской документации в МИС.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Отбор данных для исследования

Исследование проводилось на обезличенных (деперсонифицированных) медицинских данных, накопленных в базе данных медицинской информационной системы (МИС) «Асклепиус», развернутой в ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ»).

В больнице, имеющей 600 лечебных коек [30], развернуто более четырехсот различных рабочих мест информационной системы и автоматизировано большинство медицинских бизнес-процессов. Система обеспечивает связность электронных медицинских карт одного пациента. Это позволяет отследить все истории болезней (медицинские карты стационарного больного), которые открывались при каждой госпитализации пациента в стационар или дневной стационар, а также амбулаторные карты пациента в поликлиническом и консультативно-диагностическом отделениях ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ». Таким образом, в исследование в связанном виде попадали все курсы химиотерапии вне зависимости от того, получал их пациент во время госпитализации в стационар и дневной стационар или лечение велось амбулаторно на базе поликлинического отделения (до 2013 года онкологический диспансер №2 города Москвы).

Клинический модуль информационной системы посредством автоматизированных рабочих мест (АРМ) лечащего врача и врача-специалиста организует работу с медицинской документацией, сопровождающей процесс лечения пациента. Все документы, входящие в историю болезни, создаются в информационной системе в формализованном виде и прикрепляются к текущей электронной медицинской карте пациента. Документируются все курсы химиотерапии, проведенные стационарным и амбулаторным пациентам, результаты их физикальных осмотров, направления и результаты лабораторных и инструментальных исследований, консультации специалистов.

Каждый курс химиотерапевтического лечения в ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» фиксируется двумя документами. Перед проведением лечения создается документ «План химиотерапевтического лечения», содержащий описание состояния пациента, диагноз и стадию заболевания, намеченную терапию.

После окончания курса заполняется «Протокол химиотерапевтического лечения» – итоговый документ, представленный на Рисунок 2, с информацией о проведенном лечении (номер курса ХТ и его сроки), фактически введенными дозами препаратов сопроводительной и противоопухолевой терапии.

Химиотерапия

Выбор страницы: Описание лечения

Описание лечения
Введите информацию и нажмите кнопку Подписать

Дата и Время Документа: 05.01.2015 12:38 Курс №: 3 Дата начала курса: 05.01.2015 Дата окончания курса: 19.01.2015 Дата следующего курса: Рост: 166 см Вес: 53.5 кг Поверхность тела: 1.57 м²

Вид химиотерапии: Самостоятельное Эффективность: Стабилизация Характер лечения: Паллиативный

Состав курса:

№	Выполнено	Курс
1	Митомин-С Киова пор. 20 мг [12 мг] в/в	05.01
2	Гемцитар лиоф. 200 мг [1200 мг] в/в	05.01, 12.01, 19.01

Описание:
3й курс ХТ.
05.01 Митомин 12 мг 1 р. в день в/в.
05.01, 12.01, 19.01 Гемцитабин 1200 мг 1 р. в день в/в

< Назад Далее > Готово Отмена

Рисунок 2. Формирование протокола химиотерапевтического лечения. Страница мастера формирования документа с описанием проведенного лечения. Персональные данные пациента скрыты.

В протокол химиотерапевтического лечения подгружается для проверки и повторного использования различная информация из ранее составленного плана лечения: значения антропометрических показателей, вид химиотерапии (самостоятельное лечение, химиолучевая, неоадьювантная, адьювантная) и ее

характер (радикальный, паллиативный). Также врач подтверждает полученные пациентом дозы химиопрепаратов и оценивает эффективность проведенного лечения по шкале оценки эффекта RECIST 1.1 [83]: полный эффект, частичный эффект, стабилизация, прогрессирование. При отсутствии возможности для проведения такой оценки устанавливалось значение «невозможно оценить».

К сожалению, указание возникших токсических осложнений не являлось обязательной для заполнения информацией, и во многих протоколах эта информация была указана в виде неформализованного текста или вовсе отсутствовала. Эти данные могли использоваться только как дополнительная информация. Для объективной установки степени миелотоксичности проведенного лечения использовались данные из лабораторного модуля МИС МО «Асклепиус». В частности, требовались результаты контрольного клинического анализа крови, проведенного в течение 14 дней после окончания курса химиотерапии или до начала очередного курса лечения, если он начинался ранее, чем через 2 недели.

Также из информации, накопленной в лабораторном модуле МИС МО, использовались результаты исследований, выполненных не ранее 7 дней до начала введения препаратов очередного курса химиотерапии. Выгружались данные общеклинического анализа крови (ОАК), выполнявшегося на гематологических анализаторах Sysmex и, при их наличии, показатели биохимического исследования сыворотки (выполнялось на анализаторе Olympus AU640). Эти результаты играли роль независимых переменных (предикторов).

Все обезличенные клинические и лабораторные данные были получены с помощью деперсонифицированной выгрузки из базы данных МИС МО «Асклепиус», используемой в учреждении.

Из большого числа хранящихся в базе данных записей о пациентах, в том числе обращавшихся только за консультациями врачей-специалистов или диагностическими исследованиями, оценивались на приемлемость для включения в исследование только медицинские данные пациентов, фактически получавшие

химиотерапевтическое лечение в ГБУЗ «МГ ОБ №62 ДЗМ». Диаграмма сбора данных для исследования представлена на Рисунок 3.

Для данной работы проводился сплошной отбор обезличенных данных о проведенных курсах химиотерапевтического лечения из базы данных МИС МО (на одного пациента, как правило, приходится несколько курсов химиотерапии), 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.

Основной причиной не включения в исследование курсов ХТ было отсутствие необходимых клинических или лабораторных данных, доступных через МИС МО. В соответствии с дизайном исследования доступ к первичным данным в бумажных медицинских картах или их скан-копиях был невозможен, так как для этих источников невозможно было обеспечить надежное обезличивание (деперсонификацию) данных пациента. Также многие исследования могли быть выполнены вне рамок госпитализации в круглосуточный или дневной стационар

ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» и проводились в сторонних медицинских организациях, из-за чего их результаты могли быть не внесены в МИС МО «Асклепиус».

Суммарно для работы были проанализированы данные о лечении 8119 пациентов, получивших 47552 курса химиотерапии с января 2011 года по май 2017 года. Итоговая диаграмма с порядком формирования всех выборок и массивов данных для исследования представлена на Рисунок 3 [36].

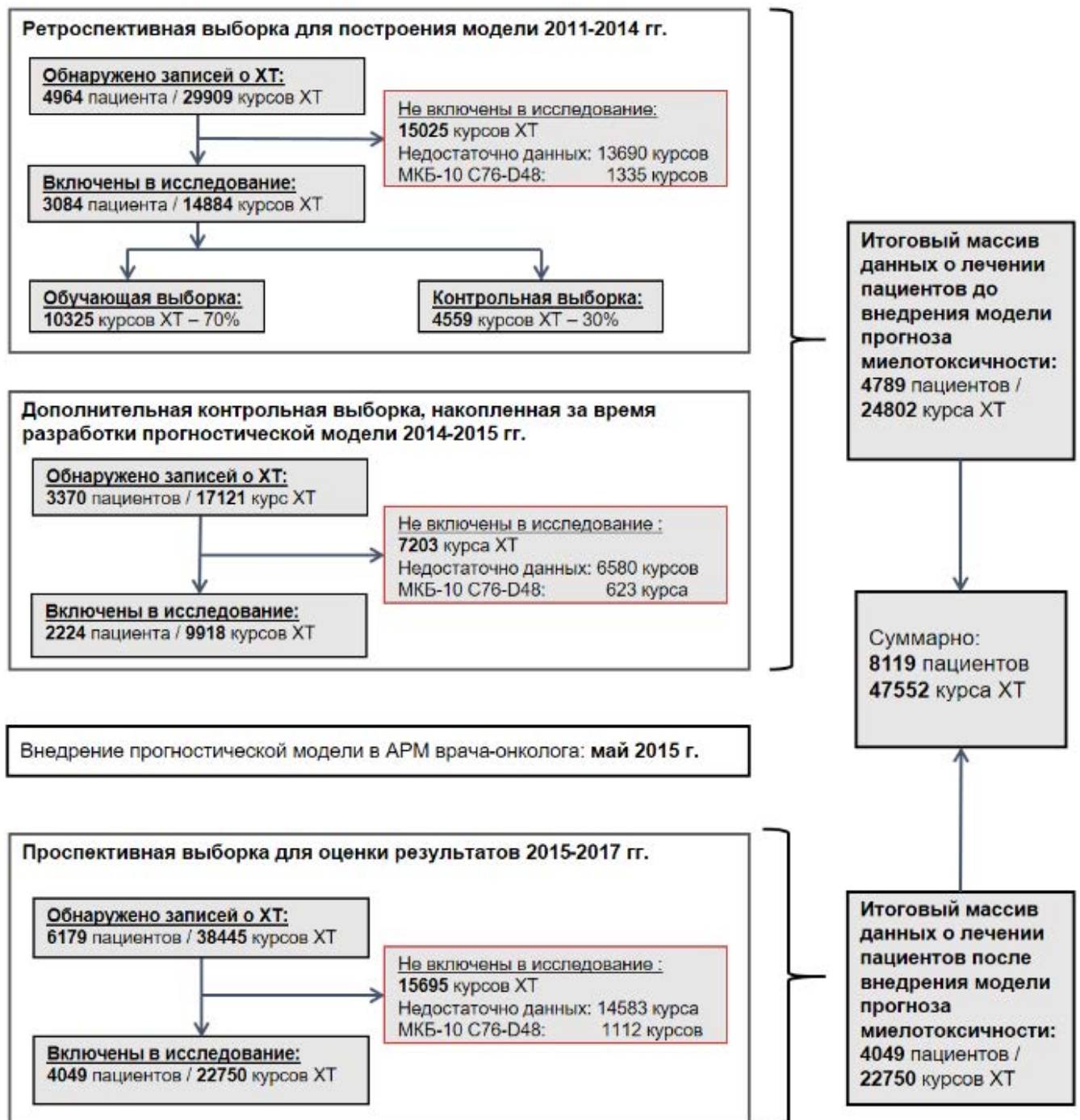


Рисунок 3. Сбор данных для исследования. Формирование выборок и массивов данных за периоды исследования: до и после внедрения прогностической модели.

Основное исследование и построение прогностических функций для модели проводились на ретроспективной выборке из 14884 курсов химиотерапии, проведенных 3084 пациентам, получившим химиотерапевтическое лечение по поводу солидных злокачественных новообразований в ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» с января 2011 по январь 2014 года включительно [35].

Для проведения моделирования ретроспективная выборка была случайным образом разделена на обучающую выборку (70% отобранных в исследование курсов химиотерапии), на которой строились регрессионные функции, и контрольную выборку (30% курсов ХТ), на которой созданные функции проходили валидацию [33, 34].

За время разработки прогностической модели в 2014-2015 годах была накоплена дополнительная контрольная выборка, включившая 2224 пациента, получивших 9918 курсов химиотерапии. Данная выборка не использовалась для создания прогностической модели и оценки коэффициентов регрессионных функций – на ней проводилось тестирование алгоритмического и программного обеспечения во время разработки прогностического модуля (программной реализации модели) в составе АРМ врача-онколога.

Также на дополнительной выборке было проведено тестирование полученных регрессионных функций на устойчивость перед внедрением модели в мае 2015 года, поэтому она присутствует во всех таблицах со сравнением характеристик. Вместе с ретроспективной выборкой, собранной с начала 2011 по январь 2014 года они сформировали итоговый массив данных о лечении пациентов до внедрения модели прогноза токсичности.

После внедрения прогностической модели в мае 2015 года был накоплен массив данных по май 2017 года, содержащий информацию о результатах лечения еще 4049 пациентов, которым было проведено 22750 курсов ХТ. На проспективной выборке был проведен расчет изменений дискриминационной способности для каждой из четырех регрессионных функций, входящих в модель, а также оценка

частоты развития тяжелых миелотоксических осложнений после внедрения прогностической модели в АРМ врача-онколога МИС МО.

Так как лечение злокачественных новообразований занимает длительное время, в исследование было включено 723 пациента, проходивших курсы химиотерапевтического лечения как до внедрения прогностической модели (с января 2011 по май 2015 года), так и после него (с мая 2015 по май 2017 года). Всего на их долю пришлось 4917 курсов химиотерапии.

Приведенные выше критерии включения в исследование отсеивали значительное количество курсов химиотерапевтического лечения – так при формировании ретроспективной выборки были исключены из исследования более 50% от общего числа оцененных на приемлемость курсов химиотерапии (15025 курсов ХТ из 29909). При этом 13690 курсов химиотерапевтического лечения были отсеяны из-за недостатка клинических или лабораторных данных описывающих состояние пациента до начала курса химиотерапии или невозможности объективной установки степени токсичности проведенного лечения.

Если у одного пациента несколько курсов химиотерапевтического лечения оказывались отсеянными из-за недостаточности доступных данных, остальные курсы все равно включались в исследование.

Объем данных, исключенных из исследования из-за несоответствия основного диагноза критериям включения, оказался значительно меньшим: всего 1335 курсов ХТ были проведены по поводу основного заболевания, не подходящего под критерии включения в исследование. Диагноз, не соответствовавший критериям включения, исключал из исследования данные всех курсов лечения, с которыми он был связан.

С аналогичными результатами был проведен отбор курсов лечения для дополнительной и проспективной выборок – суммарная доля исключенных из исследования курсов составляла 42% и 41% соответственно для каждой из них.

2.2. Характеристика пациентов в исследовании

Важным моментом для создания прогностической модели и оценки результатов ее внедрения 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 химиотерапии был более выраженным: пациенты-женщины получили около 65% курсов ХТ. Точные значения приведены в Таблица 4.

В ретроспективной выборке, использованной для построения прогностической модели, женщины составили 1787 (58%) пациентов, мужчины – 1297 (42%). Перевес в количестве протоколов химиотерапии был более выраженным: пациенты-женщины получили 9589 курсов ХТ (64,4%), мужчины – 5295 курсов (35,6%). В среднем во всех выборках исследования мужчины получали на 1-2 курса химиотерапии меньше, чем женщины

Таблица 4. Количество пациентов и полученных ими курсов химиотерапевтического лечения для всех выборок исследования.

Характеристика	Массив данных до внедрения модели				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Общее количество курсов ХТ и доля по всему исследованию	14884 (31%)		9918 (21%)		22750 (48%)	
Общее количество пациентов	3084		2224		4049	
Количество пациентов и доли по выборке	1297 (42%)	1787 (58%)	889 (40%)	1335 (60%)	1628 (40%)	2421 (60%)
Количество курсов ХТ и доли по выборке	5295 (36%)	9589 (64%)	3440 (35%)	6478 (65%)	7905 (35%)	14845 (65%)
Среднее количество курсов ХТ на пациента и стандартное отклонение	4.1 (+/- 4.1)	5.4 (+/- 4.8)	3.9 (+/- 3.7)	4.9 (+/- 4.8)	4.9 (+/- 5.3)	6.1 (+/- 6.0)
Медиана количества курсов ХТ на пациента и квантили	2 (1; 6)	4 (2; 7)	3 (1; 5)	3 (2; 6)	3 (2; 6)	4 (2; 8)

Согласно данным, приведенным в Таблица 4, распределение количества курсов имеет асимметрию влево: 25% пациентов получили только 1-2 курса химиотерапии, а 75% – не более 8 курсов лечения.

В Таблица 5 представлена половозрастная характеристика пациентов, включенных в исследование – все выборки могут быть сравнимы между собой, так как представляют взрослых пациентов преимущественно старшего и среднего возраста. Так, во всех выборках исследования более 50% курсов ХТ были проведены пациентам в возрасте от 49 до 66 лет.

Таблица 5. Половозрастная характеристика пациентов из всех выборок исследования. Возраст оценивался на момент начала каждого курса химиотерапевтического лечения пациентов, включенных в исследование.

Характеристика	Массив данных до внедрения модели				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Минимум	18	18	18	18	18	18
25-ый перцентиль	51	49	54	49	55	49
Средний	56,5	55,7	59	56,0	59,4	56,5
Медиана	58	57	60	57	61	58
75-ый перцентиль	63	64	65	63	66	64
Максимум	96	86	85	84	83	88

Графическое сравнение половозрастного состава ретроспективной выборки приведено на Рисунок 4. Несмотря на кажущееся сходство профилей половозрастного разреза, критерий U Манна-Уитни отклонил гипотезу ($p < 0,001$) об одинаковости распределений возраста для курсов из всех выборок исследования, проведенных мужчинам и женщинам.

Медианный критерий также подтвердил статистически значимое ($p < 0,001$) различие медиан возраста для мужчин и женщин для всех выборок исследования. В тоже время в численном выражении средние значения, медианы и квартили оказались весьма близкими друг к другу, как представлено в Таблица 5.

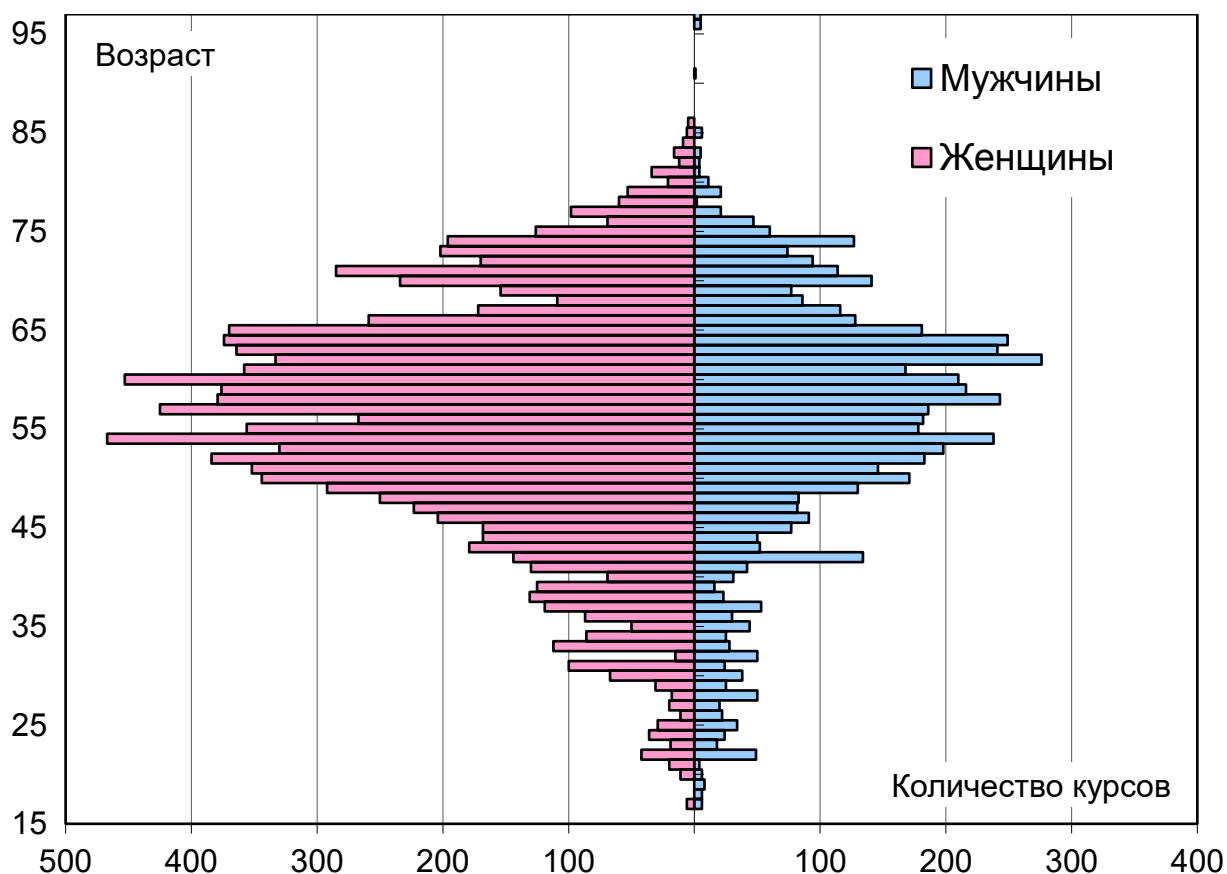


Рисунок 4. Распределение курсов химиотерапевтического лечения из ретроспективной выборки по полу пациента и возрасту на момент проведения химиотерапии

Среди основных диагнозов, по поводу которых проводилась химиотерапия, 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 C00–C75.

Подробнее распределение пациентов, включенных в исследование, по 14 наиболее распространенным нозологиям ЗНО (выраженных в кодах рубрик МКБ-10) представлено в Таблица 6. Злокачественные новообразования ободочной кишки (C18), прямой кишки (C20) и ректо-сигмоидного соединения (C19), в силу гистологического сходства и общих подходов к химиотерапии, объединены в категорию «колоректальный рак».

Таблица 6. Распределение пациентов по нозологиям основного заболевания во всех выборках исследования.

Нозологическая форма основного заболевания (трехзначные рубрики МКБ-10)	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
C50 - ЗНО молочной железы	631	20%	528	23%	1019	25%
C18+C19+C20 - ЗНО толстого кишечника («колоректальный рак»)	539	17%	462	20%	835	21%
C16 - ЗНО желудка	332	11%	223	10%	399	10%
C34 - ЗНО легких	273	9%	199	9%	358	9%
C56 - ЗНО яичника	258	8%	173	8%	279	7%
C25 - ЗНО поджелудочной железы	135	4%	80	4%	155	4%
C32 - ЗНО гортани	109	4%	40*	2%	90	2%
C15 - ЗНО пищевода	68	2%	55	2%	84	2%
C67 - ЗНО мочевого пузыря	68	2%	45	2%	68	2%
C49 - ЗНО других типов соединительных и мягких тканей	48	2%	25	1%	41	1%
C40 - ЗНО костей и суставных хрящей конечностей	30	1%	14	1%	21	1%
Прочие нозологии ЗНО (C00-C75)	593	19%	420	19%	700	17%
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 исследования и наблюдается незначительная разница долей от общего числа пациентов между выборками. В Таблица 6 звездочкой «*» отмечен единичный случай нарушения ранга для ЗНО гортани в дополнительной выборке массива данных до внедрения прогностической модели (2014-2015 гг.).

В разрезе характера лечения в исследовании преобладает паллиативная терапия, на нее пришлось 37184 курса (78%), радикальное лечение использовалось заметно реже – 10368 курсов (22%). Однако доля курсов ХТ, проводимых с радикальным характером лечения, увеличивается в течение времени от 16% в ретроспективной выборке 2011-2014 гг. и 19% в дополнительной выборке 2014-2015 гг., до более чем 27% в проспективной выборке 2015-2017 гг. – данные приведены в Таблица 7 ниже.

Среди видов химиотерапии преобладает самостоятельное лечение – на ее долю приходится 38300 курсов (81%), остальные виды лечения занимают значительно меньшие доли: неоадъювантная – 3788 курсов (8%), адъювантная – 3612 курсов (8%), в рамках химиолучевого лечения было проведено только 1852 курса ХТ (4%).

Таблица 7. Распределение курсов химиотерапии по характеру и виду лечения во всех выборках исследования.

Характер и виды лечения	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
Паллиативное лечение, в том числе:	12463	84%	8048	81%	16673	73%
- адъювантное	199	2%	80	1%	303	2%
- неоадъювантное	293	2%	158	2%	378	2%
- самостоятельное	11881	95%	7762	96%	15951	96%
- в плане химиолучевого лечения	90	1%	48	1%	41	0%
Радикальное лечение, в том числе:	2421	16%	1870	19%	6077	27%
- адъювантное	474	20%	661	35%	1895	31%
- неоадъювантное	771	32%	450	24%	1738	29%
- самостоятельное	671	28%	493	26%	1542	25%
- в плане химиолучевого лечения	505	21%	266	14%	902	15%
Всего курсов ХТ лечения	14884	100%	9918	100%	22750	100%

Если рассмотреть характер и вид химиотерапии совместно, как представлено на Рисунок 5, то обращает на себя внимание выраженное преобладание самостоятельного паллиативного химиотерапевтического лечения – 35594 курса (75%). Также можно отметить примерно одинаковые доли всех видов ХТ при радикальном характере лечения: адъювантное – 3030 курсов (6%), химиолучевое – 1673 (4%), неоадъювантное – 2959 (6%), самостоятельное – 2706 (6%).

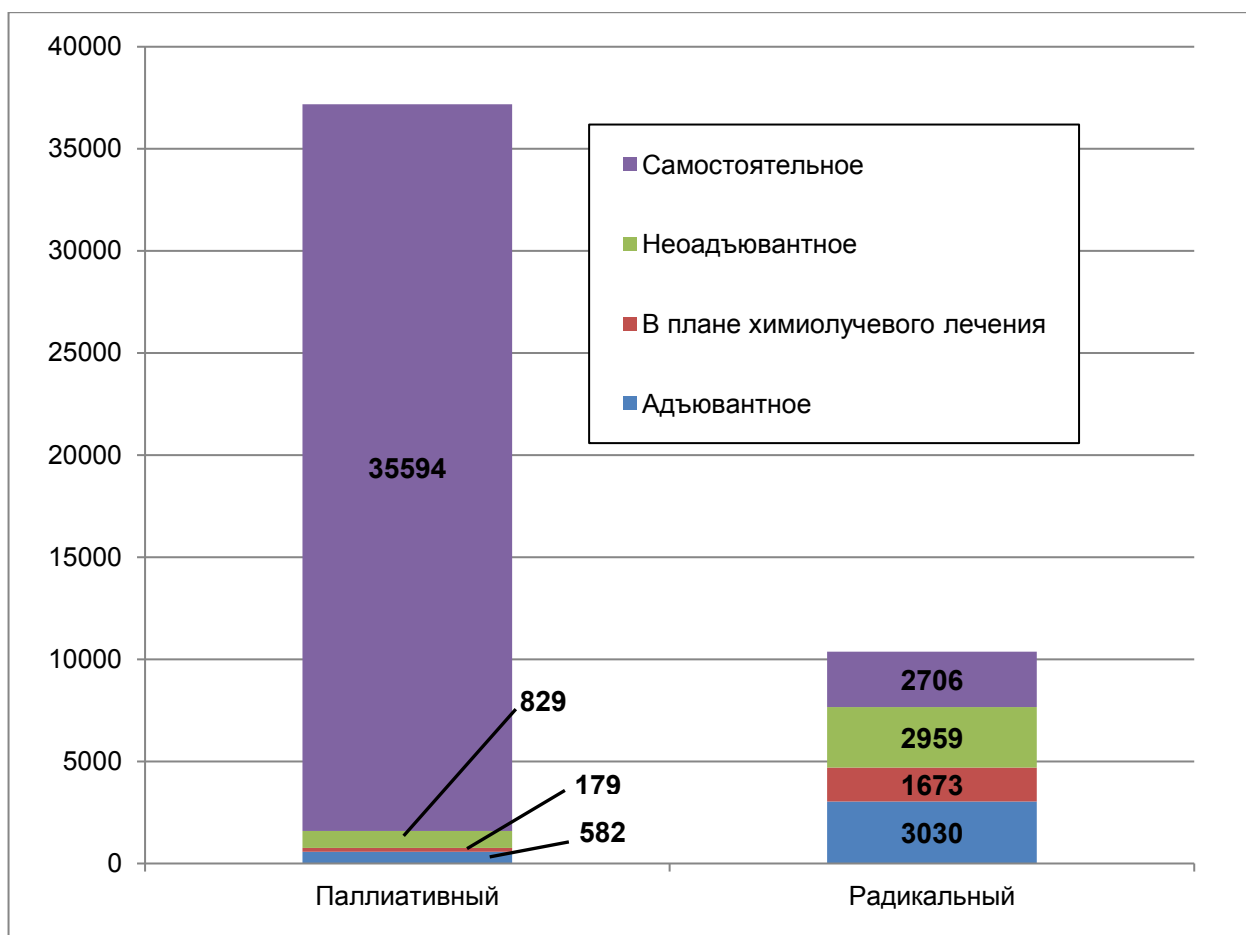


Рисунок 5. Распределение курсов по видам химиотерапевтического лечения в зависимости от радикального или паллиативного характера терапии во всех выборках исследования 2011-2017 гг.

Частоты использования разных схем химиотерапии распределены с выраженной асимметрией. Так в 14884 протоколах ХТ ретроспективной выборки было обнаружено 316 различных сочетаний международных непатентованных названий химиопрепаратов. При этом схема химиотерапевтического лечения FOLFOX (Кальция фолинат, Оксалиплатин, Фторурацил) встретила в 1922 протоколах, в то время как еще более двухсот сочетаний химиопрепаратов встречались менее чем в 10 курсах. Если расположить сочетания препаратов от часто встречающихся к редким, то получается распределение с «длинным хвостом» из редких схем лечения, где основное количество курсов химиотерапии приходится на 12 часто используемых схем, которые представлены в Таблица 8.

Таким же образом распределены частоты применяемых схем лечения и в дополнительной, и в проспективной выборках – те же 12 схем лечения покрывают

56% курсов проведенной химиотерапии, а на оставшиеся 44% курсов лечения приходится несколько сотен сочетаний химиопрепаратов.

Таблица 8. Распределение частот использования наиболее распространенных схем химиотерапевтического лечения по курсам из всех выборок исследования.

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

Важно отметить ключевое отличие проспективной выборки: возросшую частоту использования монотерапии паклитакселом (схема monoT, отмеченная звездочкой «*» в Таблица 8) – 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 адъювантных программах при ранних формах заболевания [1, 51, 129, 130]. Из всего объема монотерапии паклитакселом 3078 курсов (14% от всей проспективной выборки)

относятся именно к монотерапии ЗНО молочной железы (в ретроспективной выборке таких курсов было 476, 3%). Данная диспропорция была учтена при анализе результатов исследования.

В то же время, если рассмотреть сами химиопрепараты, 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 химиотерапии – они представлены в Таблица 9. Распределение выражено асимметрично, как и в случае со схемами лечения.

Таблица 9. Распределение частот использования в курсах химиотерапии наиболее распространенных химиопрепаратов по выборкам исследования.

Химиопрепараты (МНН действующих веществ)	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
Фторурацил	6789	46%	3845	39%	7344	32%
Кальция фолинат	6307	42%	3646	37%	6917	30%
Оксалиплатин	3734	25%	2660	27%	5582	25%
Иринотекан	2986	20%	1950	20%	3854	17%
Цисплатин	2961	20%	1436	14%	2046	9%
Гемцитабин	2475	17%	1161	12%	2464	11%
Паклитаксел	1991	13%*	1988	20%*	6695	29%*
Винорелбин	1859	12%	764	8%	1342	6%
Карбоплатин	1725	12%	1298	13%	2297	10%
Доцетаксел	1418	10%	843	8%	1910	8%
Бевацизумаб	1381	9%	507	5%	1304	6%
Капецитабин	1294	9%	935	9%	2372	10%
Доксорубицин	754	5%	501	5%	565	2%
Эпирубицин	498	3%	436	4%	533	2%
Трастузумаб	485	3%	391	4%	661	3%
Ифосфамид	288	2%	108	1%	157	1%
Циклофосфамид	240	2%	446	4%	588	3%
Митомицин	206	1%	100	1%	158	1%
Этопозид	182	1%	120	1%	179	1%
Винкристин	105	1%	57	1%	66	0%
Блеомицин	35	0%	29	0%	30	0%
Преднизолон	31	0%	26	0%	111	0%
Пеметрексед	25	0%	52	1%	79	0%

По сравнению с ретроспективной выборкой (2011-2014 гг., 1991 курсов, 13%), частота назначений паклитаксела, отмеченная звездочкой «*» в Таблица 9, также увеличивается в связи с использованием монотерапии с еженедельным

введением и в дополнительной (2014-2015 гг., 1988 курсов, 20%), и в проспективной (2015-2017 гг., 6695 курсов, 29%) выборках.

Применение препаратов сопроводительной терапии имеет сравнимый характер по всем выборкам исследования – частоты применения препаратов представлены в Таблица 10.

Из препаратов премедикации и сопроводительной терапии в подавляющем большинстве курсов химиотерапевтического лечения применялись противорвотное средство Ондансетрон и синтетический глюкокортикостероид Дексаметазон – оба использовались в 90% всех курсов ХТ, в каждой из выборок исследования. Следующие по частоте использования Ранитидин и Дифенгидрамин назначались в 15-30% курсов.

Таблица 10. Распределение частот применения препаратов сопроводительной терапии по выборкам исследования.

Препараты сопроводительной терапии (МНН действующих веществ)	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
Ондансетрон	14327	97%	9449	95%	20143	89%
Дексаметазон	13197	89%	9365	94%	21065	93%
Ранитидин	2700	18%	1850	19%	7541	33%
Дифенгидрамин	2137	14%	2070	21%	6075	27%
Золедроновая кислота	567	4%	542	5%	1017	4%
Маннитол	485	3%	117	1%	289	1%
Месна	290	2%	111	1%	184	1%
Эритропозитины и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы						
Филграстим	516	3,5%	522	5,3%	1391	6,1%
Пэгфилграстим	0	0,0%	0	0,0%	7	0,0%
Ленограстим	0	0,0%	0	0,0%	2	0,0%
Дарбэпозетин альфа	27	0,2%	29	0,3%	14	0,1%
Эпозтин бета	13	0,1%	5	0,1%	12	0,1%
Эпозтин альфа	2	0,0%	10	0,1%	60	0,3%

Средства первичной и вторичной профилактики миелотоксичности, стимуляторы миелопозеза, применялись редко. Чаще всего применялся Филграстим, единственный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор,

входивший в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на протяжении всего времени исследования.

Филграстим назначался при проведении 1038 курсов, 4,2% ДИ[3,9%; 4,4%] химиотерапии до внедрения прогностической модели в 2011-2015 гг. и 1391, 6,1% ДИ[5,8% ;6,4%] курсов ХТ после внедрения прогностической модели 2015-2017 гг. – данные приведены во второй части Таблица 10. Таким образом, можно отметить, что Филграстим стал назначаться чаще в проспективной выборке (критерий Хи-квадрат $\chi^2=90,707$, $p<0,001$).

Другие стимуляторы миелопоеза: Пэгфилграстим, Ленограстим, Дарбэпозтин альфа, Эпозтин бета, Эпозтин альфа применялись в единичных случаях – суммарно по всем пяти препаратам в 0,3-0,5% курсов химиотерапевтического лечения. Такая низкая распространенность альтернативных Филграстиму стимуляторов миелопоеза делает бессмысленным их рассмотрение в качестве предикторов наступления или отсутствия миелотоксичности.

2.3. Характеристика выборки данных

Информационная система «Асклепиус» использует систему управления базами данных Oracle 11g. Информация из различных модулей системы (регистратуры, клинического, лабораторного, аптечного) выгружалась в полностью обезличенном (деперсонифицированном) виде и агрегировалась в единую выборку с помощью PL/SQL запросов в среде Allround Automations PL/SQL developer. Итоговый листинг всех процедур, формул и представлений, разработанных специально для выполнения выборки из базы данных информационной системы, составил более 1000 строк программного кода (около 30 тысяч символов). Результатом экспорта данных была единая электронная таблица, в строках которой были собраны проведенные курсы химиотерапии, а в столбцах – признаки и переменные для использования в анализе. В качестве указателя на принадлежность нескольких курсов к одному пациенту использовался случайно сгенерированный числовой идентификатор.

Прогностическая модель строилась для тяжелых (выраженных) миелотоксических осложнений. Бинарные зависимые переменные отражали развитие (1 – да, 0 – нет) токсических эффектов: анемии, тромбоцитопении, нейтропении и общей лейкопении.

Для выработки критерия объективной установки тяжелой миелотоксичности, развивавшейся у пациентов, как осложнение химиотерапии, был проведен сравнительный анализ существующих критериев оценки нежелательных побочных эффекта химиотерапевтического лечения из различных источников, результаты которого приведены в главе 1.4 обзора литературы.

В результате для расчета зависимых переменных использовался синтетический критерий, выработанный как суперпозиция критериев ВОЗ (1979 г.), ECOG (1982 г.), NCI CTC v2.0 (1999 г.), NCI CTCAE v3.0 (2009 г.), NCI CTCAE v4.0 (2009 г.), NCI CTCAE v5.0 (2017 г.) [38, 82, 114, 115, 117, 137]. Были выбраны границы значений гематологических показателей,

соответствующие границы между второй и третьей степенями выраженности токсических эффектов.

По разработанному критерию для установки объективной степени миелотоксичности интерпретировались данные контрольного клинического анализа крови, проведенного в период со второго дня курса и до двух недель после его окончания, если следующий курс не начинался ранее. При наличии нескольких анализов за этот период использовались наименьшие значения показателей.

В конечном итоге признак о наличии тяжелой миелотоксичности устанавливался в следующих случаях: снижение концентрации гемоглобина в контрольном исследовании ниже 80 г/л (тяжелая анемия), уменьшение количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая тромбоцитопения), нейтрофилов – менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая нейтропения), лейкоцитов – менее $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая лейкопения), которые устанавливались на основании показателей клинического анализа крови после проведения курса ХТ – четыре количественные переменные, использованные для достоверного определения степени миелотоксических осложнений, возникших после химиотерапии: *Гемоглобин контроль, Тромбоциты контроль, Лейкоциты контроль, Нейтрофилы абсолютное количество контроль*.

Группы предикторов для рассмотрения в анализе были сформированы на основании изучения и систематизации опыта предшествовавших исследований, рассмотренных в главе 1.5. Всего в исследовании было представлено 92 независимых переменных, распределенных по следующим категориям:

1. Антропометрические данные пациента, 6 переменных: *возраст, рост, вес* – количественные, *индекс массы тела и площадь поверхности тела* (рассчитанные по формулам ВОЗ и Мосстлера соответственно) также количественные, *пол* – категориальная.
2. Данные о проведенном химиотерапевтическом лечении описывались 15 переменными. *Номер курса* – количественная, дискретная. Два категориальных предиктора: *вид химиотерапии* (адьювантная, неоадьювантная, самостоятельная, химиолучевое лечение), *характер*

(радикальная, паллиативная) и 12 бинарных переменных, отмечающих использование одной из наиболее распространенных в выборке схем ХТ-лечения: *FOLFOX*; *FOLFIRI*; *monoT*; *DCF+FOL*; *GC*; *FOLFIRINOX*; *PG*; *monoP*; *VinoG*; *FOLFOX+Be*; *CT*; *VinoCap*. – расшифровки препаратов, входящих в их состав приведены в главе 2.2.

3. Наличие в анамнезе тяжелых осложнений, развившихся в течение четырнадцати дней после предшествующего курса химиотерапевтического лечения: 4 бинарных переменных: по одному предиктору на каждый вариант токсичности (1 – было, 0 – не было). Для первых курсов ХТ переменные заполнялись нулем.
4. Нозология и характеристика основного заболевания: *стадия* (0-IV) – порядковая, *код МКБ10* – категориальная с большим количеством категорий, 14 наиболее распространенных нозологий в виде бинарных переменных (0 – диагноза нет, 1 – диагноз установлен). Группы ЗНО по кодам рубрик МКБ-10, включенные в список предикторов: *C16*, *C18*, *C19*, *C20*, *C25*, *C32*, *C34*, *C40*, *C49*, *C50*, *C53*, *C54*, *C56*, *C67*.
5. Препараты (международные непатентованные наименования), использованные в химиотерапии: 23 наиболее распространенных препарата. Каждому из них была назначена количественная переменная, которая заполнялась отношением общей курсовой дозы к площади поверхности тела пациента (мг/м^2) или нулевым значением, если препарат не использовался в курсе. Итоговый набор предикторов (включая часто применявшиеся таргетные и иммунотерапевтические противоопухолевые препараты): *Бевацизумаб*, *Блеомицин*, *Винкристин*, *Винорелбин*, *Гемцитабин*, *Доксорубицин*, *Доцетаксел*, *Иринотекан*, *Ифосфамид*, *Кальция фолиат*, *Капецитабин*, *Карбоплатин*, *Митомицин*, *Оксалиплатин*, *Паклитаксел*, *Преднизолон*, *Прокарбазин*, *Трастузумаб*, *Фторурацил*, *Циклофосфамид*, *Цисплатин*, *Эпирубицин*, *Этопозид*.

6. Препараты сопроводительной терапии (международные непатентованные наименования) были представлены 8 наиболее распространенными препаратами. Каждому из них была назначена количественная переменная, которая заполнялась отношением общей курсовой дозы к площади поверхности тела пациента ($\text{мг}/\text{м}^2$) или нулевым значением, если препарат не использовался в курсе. Препараты, вошедшие в список предикторов: *Дексаметазон, Дифенгидрамин, Золедроновая кислота, Маннитол, Месна, Ондансетрон, Ранитидин, Филграстим.*
7. Показатели клинического анализа крови до начала курса ХТ – 12 количественных переменных, представленных в Таблица 11. Согласно критериям включения (глава 2.1), пустые значения для этих показателей не допускались.

Таблица 11. Показатели гематологических исследований, вошедшие в выборки данных.

Лабораторный показатель	Единицы измерения
Гемоглобин	г/л
Эритроциты	10^{12} /л
Тромбоциты	10^9 /л
Лейкоциты	10^9 /л
Нейтрофилы абсолютное количество (абс.)	10^9 /л
Нейтрофилы в процентах от числа лейкоцитов	%
Лимфоциты абсолютное количество (абс.)	10^9 /л
Лимфоциты в процентах от числа лейкоцитов	%
Гематокрит	%
Средний объем эритроцита (MCV)	фл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	г/л
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	пг

8. Показатели биохимического исследования сыворотки крови до начала курса химиотерапии – 10 количественных переменных, представленных в Таблица 12. Наличие результатов биохимического исследования не было обязательным критерием включения в исследование (глава 2.1), поэтому допускались пустые значения. В ретроспективной выборке, использованной для создания прогностической модели, данные показатели отсутствовали только у 1117 протоколов ХТ (7,5%), поэтому специальные алгоритмы заполнения пропусков не применялись – при расчете регрессионных функций с использованием биохимических показателей курсы с пропусками просто не использовались.

Таблица 12. Показатели биохимических исследований, вошедшие в выборки данных.

Лабораторный показатель	Единицы измерения
Общий белок	г/л
Мочевина	ммоль/л
Креатинин	мкмоль/л
Глюкоза	ммоль/л
Общий билирубин	мкмоль/л
Прямой билирубин	мкмоль/л
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Ед./л
Щелочная фосфатаза	Ед./л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Ед./л
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	Ед./л

2.4. Статистические методы

Основная статистическая обработка данных велась в среде IBM SPSS Statistics for Windows, для ряда вычислений дополнительно применялся статистический пакет MedCalc. Для построения четырех регрессионных функций, составляющих модель миелотоксичности, использовались накопленные на тот момент данные ретроспективной выборки о курсах химиотерапевтического лечения, проведенного в 2011-2014 гг.

Перед построением моделей для всех количественных переменных была проверена гипотеза о нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова [6] и собраны их описательные статистики. Результаты этого анализа, представленные в Таблица 13 ниже, продемонстрировали, что форма распределения количественных показателей значительно отличается от нормального ($p < 0,001$), что указывало на необходимость использования непараметрических критериев для сравнительных тестов между разными подгруппами в выборке.

Так с помощью непараметрических методов проводилось сравнение связанных переменных, описывающих гематологические показатели до и после курса химиотерапевтического лечения. Центральные тенденции (равенство медиан) гематологических показателей анализировались с помощью критерия знаков для связанных выборок, критерия знаковых рангов Вилкоксона. Сравнение распределений гематологических показателей до и после курса химиотерапии осуществлялось с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридману и вычисления коэффициента конкордации Кендалла [10]. Сравнение независимых групп по отдельным признакам велось с помощью критерия U Манна-Уитни и медианного теста для количественных и порядковых признаков. Сравнение частот значений для качественных и бинарных переменных (в том числе для оценки результатов внедрения созданной прогностической модели) производилось с помощью критерия хи-квадрат, для полученных частот рассчитывались 95% доверительные интервалы по методу Клоппера-Пирсона [6, 77].

Для выявления коллинеарных независимых переменных проводился корреляционный анализ всех количественных переменных с определением парных коэффициентов корреляции с помощью непараметрических методов по Спирмену и Кендаллу. В процессе моделирования не допускалось одновременное использование в одной регрессионной функции сильно коррелирующих (модуль коэффициента корреляции больше 0,6) между собой предикторов [6, 10].

Для построения регрессионных функций, составляющих прогностическую модель, использовался многофакторный анализ с помощью бинарной логистической регрессии. Данный метод позволяет получить прогностическую модель, обладающую как хорошими прогностическими качествами, так и возможностью оценки уровня статистической значимости для включения каждого предиктора в итоговый классификатор. Для всех многомерных методов анализа данных интерпретируемость полученных моделей представляет сложность, однако логистическая регрессия обладает некоторым преимуществом в этом аспекте по сравнению с методами, создающими более сложные модели, например, на основе искусственных нейронных сетей, для которых интерпретация затруднена из-за множества коэффициентов в каждом из нейронов-узлов сети [32, 100].

Учитывая большое количество курсов химиотерапии и возможных предикторов, при создании регрессионных функций по каждому виду миелотоксичности использовалось сочетание пошаговых методов последовательного включения с ручной модификацией уравнений для поиска наиболее оптимального. В процессе пошагового включения регрессионная функция строилась на основе одной наиболее значимой переменной, а затем, по мере добавления оставшихся предикторов, оценивали воздействие каждого из них на модель. Уровни значимости для включения переменных проверялись на основе отношения функций правдоподобия моделей [6, 95]. Ручная модификация осуществлялась с помощью добавления или замены предикторов, отобранных алгоритмом, на переменные из тех же групп согласно главе 2.3. Для полученных регрессионных функций проверялись дополнительные возможности по

улучшению качества прогноза, например, замена переменных на модифицированные: с помощью логарифмирования или приведения количественных переменных к категориальным путем деления на интервалы значений. Во все регрессионные функции включалась константа [95].

Все курсы химиотерапии, включенные в ретроспективную выборку исследования, было необходимо разделить на две части: обучающую, на которой строились регрессионные функции для прогноза каждого вида миелотоксических осложнений, и контрольную, которая использовалась только для тестирования созданных функций. Вследствие того, что химиотерапевтическое лечение – это длительный процесс, занимающий от нескольких месяцев до нескольких лет, в ретроспективную выборку данных для большинства пациентов вошло несколько курсов химиотерапии (детальные данные приведены в Таблица 4 раздела 2.2).

Таким образом, обучающую часть ретроспективной выборки для проведения анализа с помощью бинарной логистической регрессии можно было сформировать двумя способами:

1. *«Строго один курс на каждого пациента»* – случайно выбрать ровно один курс химиотерапии из нескольких, имеющихся у каждого пациента в ретроспективной выборке. Объем обучающей выборки будет равен 3084 курсам ХТ по количеству пациентов в ней и составит только 21% от всего объема ретроспективной выборки, что может негативно повлиять на прогностические качества полученных регрессионных функций;
2. *«Несколько курсов на одного пациента»* – допустить наличие в обучающей выборке несколько курсов химиотерапии на одного пациента. Объем случайно сформированной обучающей выборки можно увеличить более чем в 3 раза до 70% от всей ретроспективной выборки (10325 курсов ХТ из 14884). В этом случае присутствие частично связанных наблюдений может повлиять на корректность регрессионного анализа и его результатов.

В третье редакции своего издания Applied Logistic Regression (2013 г., с. 314) авторы D.W.Hosmer jr. и S.A.Lemeshow при схожей клинической задаче (6

измерений на одного пациента в течение года) допускают с некоторыми оговорками анализ частично связанных наблюдений в обычном алгоритме логистического регрессионного анализа, рекомендуя ввести номер измерения, как еще одну переменную [95].

Учитывая, что медиана и интерквартильный размах для количества проведенных курсов химиотерапии у пациентов в ретроспективной выборке равны 3 и (1,5); размеры кластеров частично связанных курсов у 3/4 пациентов не превысят 0,05% от размера выборки (5/10325), что сопоставимо с долей одного наблюдения 0,03% при отборе только одного курса на пациента (1/3024).

Частично связанные наблюдения нарушают предположения регрессионного анализа о независимости наблюдений, что, как правило, приводит к ошибкам первого рода при включении переменных в уравнение (алгоритм расчета коэффициентов регрессии выполняется без учета взаимосвязи и получает завышенные оценки статистической значимости за счет присутствия некоторого количества схожих между собой наблюдений). Для исключения подобной проблемы в исследовании была предусмотрена дополнительная контрольная выборка 2014-2015 гг., собранная после ретроспективной и предназначенная для проверки созданной модели перед ее внедрением и началом опытной эксплуатации.

С учетом низкой распространенности тяжелой миелотоксичности в разрезе отдельных курсов лечения, как представлено в Таблица 20 раздела 3.2, было важно избежать недостаточного обучения модели, в результате которого она могла плохо классифицировать новые данные. Поэтому были конкурентно рассмотрены оба способа формирования обучающей выборки. На базе отобранных в пошаговом анализе предикторов оценивалось качество классификации на 100 случайных обучающих выборках, полученных как выбором ровно одного курса на каждого пациента, так и случайным выделением 70% от всех курсов химиотерапии.

Оценка прогностических качеств полученных регрессионных функций производилась с помощью показателя площади под ROC-кривой (AUROC), представляющим 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.

Дискриминационная способность регрессионной функции считается идеальной (чувствительность и специфичность равные 100%) при площади под графиком ROC-кривой равной 1,000; высокой – при значении AUROC выше 0,900; достаточной – при значении AUROC в интервале от 0,800 до 0,899, приемлемой – при значениях AUROC от 0,700 до 0,799 [16, 32, 50].

Сравнение изменений дискриминационной способности отдельных регрессионных функций между собой осуществлялось с помощью z-критерия, также основанном на методике сравнения площадей под ROC-кривыми [81, 90].

Определение итоговой точки разделения (порогового значения регрессионных функций) выполнялось таким образом, чтобы обеспечить максимальную сумму чувствительности и специфичности для полученной регрессионной функции. При наличии нескольких значений с близкими к максимальному показателями суммы чувствительности и специфичности, выбирались точки отсечения, обеспечивающие максимальный уровень чувствительности [6, 32].

Для полученных регрессионных функций также оценивались характеристики точности их прогноза: чувствительность и специфичность. Их определения приведены ниже [32]:

- Чувствительность (Se) – доля положительных результатов, которые правильно идентифицированы тестом как таковые. В контексте данной работы: *доля курсов химиотерапии с верно предсказанным развитием миелотоксического осложнения (значение целевой переменной равное 1) среди курсов химиотерапии, для которых было зафиксировано миелотоксическое осложнение по данным контрольного гематологического исследования.*

- Специфичность (Sp) – доля отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы тестом как таковые. В контексте данной работы: *доля курсов химиотерапии с верно предсказанным отсутствием миелотоксического осложнения (значение целевой переменной равно 0) среди курсов химиотерапии, не осложненных по данным контрольного гематологического исследования.*

Для полученных регрессионных функций оценивались еще несколько характеристик классификации, являющихся дополнительными к чувствительности и специфичности и сильно зависящих от показателя распространенности миелотоксического осложнения (P), представляющего собой долю всех курсов химиотерапии с зафиксированным по данным контрольного обследования миелотоксическим осложнением от общего количества курсов химиотерапии в выборке [32, 42]:

- Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – доля положительных результатов, которые правильно идентифицированы тестом как таковые, от всех положительных результатов теста. В контексте данной работы: *доля курсов химиотерапии с верно предсказанным развитием миелотоксического осложнения (значение целевой переменной равно 1) среди всех курсов химиотерапии, для которых было предсказано развитием миелотоксического осложнения.*

С распространённостью (P), чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp), данный показатель связан следующим образом:

$$\text{ПЦПР} = (\text{Se} * \text{P}) / (\text{Se} * \text{P} + (1 - \text{Sp}) * (1 - \text{P})) \quad [42]$$

- Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – доля отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы тестом как таковые, от всех отрицательных результатов теста. В контексте данной работы: *доля курсов химиотерапии с верно предсказанным отсутствием миелотоксического осложнения (значение целевой*

переменной равно 0) среди всех курсов химиотерапии, для которых было предсказано отсутствие миелотоксического осложнения.

С распространённостью (P), чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp), данный показатель связан следующим образом:

$$\text{ПЦОР} = (\text{Sp} * (1 - \text{P})) / ((1 - \text{Se}) * \text{P} + \text{Sp} * (1 - \text{P})) \quad [42]$$

В отличие от чувствительности и специфичности показатели ПЦОР и ПЦПР сильно зависят от распространённости (P) токсических осложнений в выборке, которая в свою очередь выражается как отношение осложнённых курсов к их общему числу. Для возможности произвести сравнение с оценками ПЦОР и ПЦПР из других исследований ряд авторов предлагает производить их коррекцию на другой уровень распространённости, известный по исследовательским работам или предлагаемый в качестве референтного [64, 86, 92].

Для всех вычисленных характеристик качества прогноза были рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера-Пирсона [77, 86]. Расчет доверительных интервалов для скорректированных на распространённость миелотоксических осложнений показателей ПЦПР и ПЦОР осуществлялся по методу Вильсона [64].

Дополнительным сравнительным методом построения прогностических функций было использование искусственных нейронных сетей (персептронов). Данный алгоритм применялся с целью проверки полученных результатов на возможные ограничения регрессионных методов анализа в тех случаях, когда функции, полученные с помощью бинарной логистической регрессии, не обладали высоким качеством классификации (площадь под ROC-кривой составляла менее 0,800). Для построения моделей на основе нейронных сетей в исследовании использовалась процедура многослойный персептрон, имеющаяся в составе IBM SPSS Statistics for Windows [57]. Эта процедура позволяет строить нейронные сети с одним или двумя скрытыми слоями. Количество нейронов в скрытых слоях определялось автоматически. Функцией активации нейрона внутри сети был выбран гиперболический тангенс [32, 57].

Глава 3. Результаты и их обсуждение

3.1. Описательные статистики и разведочный анализ

3.1.1. Анализ количественных переменных

За счет встроенных в модули медицинской информационной системы средств управления целостностью данных и форматно-логического контроля, а также благодаря сформированным в разделе 2.1 критериям отбора, сократившим в 2 раза исходную ретроспективную выборку курсов химиотерапии, в итоговую выборку для анализа были выгружены данные, не имеющие пропусков значений в важных для исследования показателях. Таким образом, не требовалось использовать специальные процедуры заполнения неизвестных пропущенных значений или коррекции ошибок в данных: явных выбросов и отрицательных значений. Исключение составили показатели биохимического анализа крови (общий белок, креатинин, мочевины и т.д.): курсы химиотерапии с пропусками в данных включались в выборку, однако механизмы заполнения пропусков все равно не применялись – при необходимости использования этих показателей для построения регрессионных функций курсы без проведенных исследований просто не включались в активный набор данных.

Нулевые значения медиан и квартилей для курсовых доз некоторых препаратов обусловлены высокой вариативностью схем лечения, вследствие чего каждый конкретный препарат применялся лишь в небольшом количестве курсов химиотерапии из имевшихся в итоговой выборке. Это обуславливает преобладание нулевых доз из курсов химиотерапии в тех ячейках значений, где этот препарат не использовался. Так, в Таблица 9, представленной в разделе 2.2, только 3 химиопрепарата назначались в ретроспективной выборке 2011-2014 гг. чаще, чем в 25% курсов химиотерапии.

В итоговой выгрузке оказалось 59 количественных переменных. Для всех переменных были собраны описательные статистики и проведена проверка на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-

Смирнова, результаты приведены в Таблица 13. Для всех переменных была отклонена гипотеза о нормальном характере распределения ($p < 0,001$).

Таблица 13. Описательные статистики для независимых количественных переменных, вошедших в ретроспективную выборку данных для исследования.

Переменная	Кол-во значений	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Процентили (квантили)			Статистика кр. Колмогорова-Смирнова	Значимость, р
				25%	50% Медиана	75%		
Антропометрические данные и общая информация (единицы измерения приведены в скобках):								
Возраст (лет)	14884	56,0	11,8	50	57	64	7,346	< 0,001
Рост (см)	14884	166.9	8.7	160	166	173	9,374	< 0,001
Вес (кг)	14884	72,4	15,8	61	71	82	6,487	< 0,001
Площадь поверхности тела (m^2)	14884	1,823	0,220	1,67	1,81	1,97	4,145	< 0,001
Индекс массы тела	14884	25,986	5,291	22,15	25,50	29,06	5,654	< 0,001
Номер курса	14884	6,6	5,5	2	5	9	18,724	< 0,001
Лабораторные показатели (единицы измерения приведены в скобках):								
Гемоглобин (г/л)	14884	116,4	19,0	104	117	129	3,772	< 0,001
Эритроциты ($10^{12}/л$)	14884	3,998	0,657	3,59	4,04	4,45	3,827	< 0,001
Тромбоциты ($10^9/л$)	14884	256,0	116,1	177	236	309	10,693	< 0,001
Лейкоциты ($10^9/л$)	14884	5,98	2,55	4,2	5,5	7,2	10,665	< 0,001
Нейтрофилы абс. ($10^9/л$)	14884	3,227	2,016	1,84	2,81	4,09	12,050	< 0,001
Нейтрофилы (%)	14884	50,74	14,12	41,9	51,8	60,6	4,298	< 0,001
Лимфоциты абс ($10^9/л$)	14884	1,837	0,772	1,30	1,72	2,25	8,021	< 0,001
Лимфоциты (%)	14884	31,82	11,50	23,6	31,3	39,3	2,624	< 0,001
Гематокрит (%)	14884	36,67	5,36	33,30	36,9	40,2	3,604	< 0,001
MCH (пг)	14884	29,29	3,26	27,6	29,5	31,3	7,900	< 0,001
MCV (фл)	14884	92,14	8,23	87,5	92,5	97,2	4,546	< 0,001
MCHC (г/л)	14884	316,4	18,6	308	318	326	10,924	< 0,001
Общий белок (г/л)	13770	71,29	5,92	67,9	71,5	75	4,773	< 0,001
Мочевина (ммоль/л)	13778	5,533	2,159	4,1	5,2	6,6	9,205	< 0,001
Креатинин (мкмоль/л)	13779	90,44	23,98	75,8	86,2	99,6	12,089	< 0,001
Глюкоза (ммоль/л)	13767	5,832	1,347	5,10	5,54	6,11	19,874	< 0,001
Билирубин общий (мкмоль/л)	13771	10,795	8,550	7,1	9,2	12,4	24,305	< 0,001
Билирубин прямой (мкмоль/л)	11958	2,240	4,201	1,2	1,7	2,4	36,765	< 0,001
Лактатдегидрогеназа, ЛДГ (Ед./л)	13767	273,53	213,48	191,8	230,2	284,6	28,877	< 0,001
Щелочная фосфатаза (Ед./л)	13772	137,39	142,82	79,6	100,1	138,0	29,881	< 0,001
Аланинаминотрансфераза, АЛТ (Ед./л)	13776	28,28	29,20	13,7	20,4	32,9	24,155	< 0,001
Аспаратаминотрансфераза, АСТ (Ед./л)	13776	33,45	26,91	20	26,1	37,5	23,793	< 0,001
Курсовые дозы препаратов, нормированные на площадь поверхности тела пациента (единица измерения – мг/m^2, нулевая доза – препарат не назначался в курсе ХТ):								

Переменная	Кол-во значений	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Процентили (квантили)			Статистика кр. Колмогорова-Смирнова	Значимость, р
				25%	50% Медиана	75%		
Фторурацил	14884	1131,1	1297,2	0	0	2586	42,975	< 0,001
Оксалиплатин	14884	20,863	36,883	0	0	42,7	56,524	< 0,001
Иринотекан	14884	32,89	66,61	0	0	0	59,615	< 0,001
Цисплатин	14884	9,40	23,93	0	0	0	55,366	< 0,001
Гемцитабин	14884	78,8	257,4	0	0	0	64,651	< 0,001
Паклитаксел	14884	11,61	31,95	0	0	0	61,991	< 0,001
Винорелбин	14884	2,919	7,809	0	0	0	63,543	< 0,001
Карбоплатин	14884	30,77	88,08	0	0	0	63,522	< 0,001
Доцетаксел	14884	4,24	14,97	0	0	0	62,987	< 0,001
Бевацизумаб	14884	22,5	74,0	0	0	0	64,277	< 0,001
Капецитабин	14884	2,4	50,1	0	0	0	59,156	< 0,001
Доксорубицин	14884	2,137	9,752	0	0	0	65,498	< 0,001
Эпирубицин	14884	1,489	8,681	0	0	0	65,225	< 0,001
Трастузумаб	14884	7,40	42,29	0	0	0	65,498	< 0,001
Ифосфамид	14884	11,2	157,7	0	0	0	62,780	< 0,001
Циклофосфамид	14884	4,18	51,72	0	0	0	63,030	< 0,001
Митомицин	14884	0,102	0,892	0	0	0	64,861	< 0,001
Этопозид	14884	1,386	13,228	0	0	0	64,598	< 0,001
Винкристин	14884	0,008	0,117	0	0	0	63,533	< 0,001
Блеомицин	14884	0,028	0,628	0	0	0	62,878	< 0,001
Пеметрексед	14884	0,88	21,48	0	0	0	62,783	< 0,001
Кальция фолинат	14884	140,06	173,31	0	0	352,9	44,743	< 0,001
Преднизолон	14884	0,008	0,500	0	0	0	61,511	< 0,001
Ондансетрон	14884	6,003	10,403	4,21	5,10	6,78	38,680	< 0,001
Дексаметазон	14884	2,474	9,514	1,42	2,08	2,83	49,752	< 0,001
Ранитидин	14884	0,306	1,754	0	0	0	52,547	< 0,001
Дифенгидрамин	14884	0,323	1,370	0	0	0	55,050	< 0,001
Маннитол	14884	6,99	45,80	0	0	0	64,422	< 0,001
Филграстим	14884	2,07	38,52	0	0	0	61,552	< 0,001
Месна	14884	0,86	34,77	0	0	0	59,825	< 0,001
Золедоновая кислота	14884	0,106	0,539	0	0	0	65,900	< 0,001

Площадь поверхности тела и индекс массы – расчетные показатели, они были вычислены по имеющимся в выгруженных данных значениям роста в сантиметрах и веса в килограммах. Для расчета площади поверхности тела использовалась формула (1) Мостеллера [112]:

$$\text{Площадь поверхности тела} = \sqrt{\frac{\text{Рост} \cdot \text{Вес}}{3600}} \quad (1)$$

Для расчета индекса массы тела использовалась стандартная формула ВОЗ (2) с предварительным переводом роста из сантиметров в метры:

$$\text{Индекс массы тела} = \frac{\text{Вес}}{(\text{Рост}/100)^2} \quad (2)$$

Вследствие такой методики расчета площадь поверхности тела сильно коррелирует с индексом массы тела (коэффициент по Спирмену: $\rho=0,749$; $p<0,001$), весом ($\rho=0,978$; $p<0,001$) и ростом пациента ($\rho=0,540$; $p<0,001$). Таким образом, при построении моделей могла использоваться только одна из четырех представленных в выборке антропометрических переменных.

Чтобы не допустить эффекта «переобучения» при создании прогностической модели, было необходимо выявить подобные зависимости и между другими количественными предикторами, чтобы впоследствии обязательно учесть их связи при отборе переменных для построения регрессионных функций.

Предикторы, имеющие сильную корреляционную связь между собой (модуль коэффициента корреляции больше 0,6), не использовались одновременно при построении прогностических функций – добавление одного исключало использование второго. Умеренно коррелирующие переменные (модуль коэффициента корреляции между 0,4 и 0,6) планировалось вводить в уравнение в единичных случаях, с проверкой степени значимости и поведения на контрольной выборке – потенциально это позволяло улучшить регрессионную функцию, не допустив ее «переобучения». На одновременное использование слабо коррелирующих и не коррелирующих друг с другом предикторов (модуль коэффициента корреляции меньше 0,4) ограничений не накладывалось.

Поиск коллинеарных количественных предикторов проводился с помощью корреляционного анализа, с определением парных коэффициентов корреляции между всеми переменными. Использовались непараметрические методы по Спирмену и Кендаллу, т.к. все переменные количественные и непрерывные, а их распределение в выборке не соответствует нормальному (как представлено в Таблица 13).

Две итоговые корреляционные матрицы (59 на 59) оказались слишком большими для представления их в тексте работы, поэтому ниже приведены

наиболее показательные пары предикторов и фрагменты из матрицы корреляций по Спирмену (ρ -Спирмена), в которых сразу для нескольких пар наблюдались сильные и умеренные корреляции ($\rho > 0,4$). Рассчитанные значения коэффициентов конкордации Кендалла показали аналогичные уровни корреляции, поэтому не приводятся в таблицах.

Среди курсовых доз медикаментов была отмечена сильная корреляционная связь между курсовыми дозами фолината кальция и фторурацила ($\rho=0,885$; $p<0,001$) – эти химиопрепараты, как правило, назначаются совместно и в пропорциональных курсовых дозах, поэтому обе переменные не могли одновременно присутствовать в модели для прогнозирования токсичности в качестве предикторов.

В биохимическом исследовании сильные корреляционные связи обнаружились между общим и прямым билирубином ($\rho=0,876$; $p<0,001$), уровнями мочевины и креатинина ($\rho=0,473$; $p<0,001$). Взаимосвязи для измеренных активностей ферментов представлены в Таблица 14. Ожидается высокая корреляция между печеночными трансаминазами ($\rho=0,763$; $p<0,001$) дополняется их умеренными корреляциями с щелочной фосфатазой и лактатдегидрогеназой.

Таблица 14. Парные корреляции по Спирмену для активностей ферментов сыворотки в биохимических исследованиях, вошедших в ретроспективную выборку исследования. Для всех коэффициентов $p < 0,001$.

	ЛДГ	Щелочная фосфатаза	АЛТ	АСТ
ЛДГ	-	0,306	0,300	0,503
Щелочная фосфатаза	0,306	-	0,315	0,420
АЛТ	0,300	0,315	-	0,763
АСТ	0,503	0,420	0,763	-

Таким образом, использование АСТ в модели исключало использование показателей любого другого фермента, и наоборот, исключение АСТ из списка предикторов позволяло одновременно использовать все три оставшихся показателя: ЛДГ, АЛТ и щелочную фосфатазу.

Если рассмотреть взаимосвязи гематологических показателей лейкоцитарного ряда, представленные в Таблица 15, то обнаруживаются сильные корреляционные связи между общим количеством лейкоцитов и количеством нейтрофилов, что в абсолютном ($\rho=0,903$; $p<0,001$), что в процентном ($\rho=0,808$; $p<0,001$) выражении.

Наличие такой связи обосновывается теоретически, так как нейтрофилы являются наиболее крупной популяцией лейкоцитов в крови взрослого человека. Этим же объясняется и сильная обратная корреляция ($\rho=-0,797$; $p<0,001$) доли лимфоцитов с долей нейтрофилов. Отсутствие сильных корреляционных связей между другими показателями объясняется наличием среди лейкоцитов еще нескольких вариативных фракций, таких как базофилы, эозинофилы, моноциты.

Таблица 15. Парные корреляции по Спирмену для гематологических показателей лейкоцитарного ряда, вошедших в ретроспективную выборку исследования.
Для всех коэффициентов $p<0,001$.

	Лейкоциты (10^9)	Нейтрофилы абс. (10^9)	Нейтро- филы (%)	Лимфоциты абс. (10^9)	Лимфоциты (%)
Лейкоциты	-	0,903	0,510	0,543	-0,328
Нейтрофилы абс.	0,903	-	0,808	0,223	-0,597
Нейтрофилы %	0,510	0,808	-	-0,286	-0,797
Лимфоциты абс.	0,543	0,223	-0,286	-	0,526
Лимфоциты %	-0,328	-0,597	-0,797	0,526	-

Таким образом, из пяти показателей лейкоцитарного ряда, представленных в Таблица 15, одновременно доступны для использования в модели не более трех, причем два из них нужно будет вводить с проверкой качества модели, для исключения ее «переобучения».

Парные коэффициенты корреляции по Спирмену для гематологических показателей эритроцитарного ряда представлены ниже (Таблица 16, значения выделены полужирным шрифтом). Среди них обращают на себя внимание сильные корреляции с показателем гематокрита для количества эритроцитов ($\rho=0,815$;

$p < 0,001$) и уровня гемоглобина ($\rho = 0,960$; $p < 0,001$). Корреляции с гематокритом у них оказались выше, чем между собой ($\rho = 0,713$; $p < 0,001$).

Это объясняется тем, что, хотя в классическом определении гематокрит – это отношение объема всех форменных элементов к объему плазмы, но подавляющая часть объема форменных элементов приходится именно на объем эритроцитов, которые в свою очередь полностью заполнены гемоглобином. Связь же между количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина должна учитывать степень выраженности и характер анизоцитоза эритроцитов (микроцитоз, нормоцитоз, макроцитоз), поэтому ее коэффициент корреляции несколько ниже.

Также сильные корреляционные связи отмечены и среди эритроцитарных индексов (Таблица 16, выделены полужирным шрифтом). Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, MCH, показывает высокую корреляцию со средним объёмом эритроцитов, MCV, ($\rho = 0,909$; $p < 0,001$) и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитарной массе, MCHC, ($\rho = 0,620$; $p < 0,001$) при том, что между собой они коррелируют слабо ($\rho = 0,291$; $p < 0,001$).

Данный факт объясним самым определением индексов: средний объем, умноженный на среднюю концентрацию, даст среднее количество с точностью до размерности: $MCV \text{ (фл)} * MCHC \text{ (г/л)} = 10^{-3} * MCH \text{ (пг)}$.

Таблица 16. Парные корреляции по Спирмену для гематологических показателей эритроцитарного ряда, вошедших в ретроспективную выборку исследования.
Для всех коэффициентов $p < 0,001$.

	Гемоглобин	Эритроциты	Гематокрит	MCH	MCV	MCHC
Гемоглобин	-	0,732	0,960	0,273	0,119	0,512
Эритроциты	0,732	-	0,815	-0,374	-0,478	0,058
Гематокрит	0,960	0,815	-	0,120	0,044	0,286
MCH	0,273	-0,374	0,120	-	0,909	0,620
MCV	0,119	-0,478	0,044	0,909	-	0,291
MCHC	0,512	0,058	0,286	0,620	0,291	-

Отсутствие сильных корреляционных связей между индексами и натуральными величинами среди гематологических показателей эритроцитарного

ряда, представленных в Таблица 16, позволяет выбирать для использования в прогностических моделях по одному любому показателю из каждой группы.

3.1.2. Анализ категориальных переменных

При выгрузке из базы данных многие признаки были описаны номинальными категориями. В таком виде они не пригодны для использования в регрессионном анализе, поэтому для включения в уравнение логистической регрессии такие переменные необходимо привести к набору порядковых признаков, имеющих числовой индекс, отражающий их семантический смысл.

В роли такого примера можно привести переменную со стадией онкологического заболевания, для которой еще во время выгрузки была проведена соответствующая модификация: значения вида “Ia2”, “IIc”, ”III” или “IVa” были заменены на числовые индексы от 0 до 4, где положительные числа обозначали стадии, а ноль использовался при невозможности ее установить на основании выгруженных данных. Частоты для таких укрупненных стадий по всем выборкам исследования представлены в Таблица 17 ниже.

Таблица 17. Распределение курсов химиотерапии по укрупненным стадиям онкологических заболеваний в выборках исследования.

Укрупненная стадия ЗНО на момент назначения курса химиотерапии	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
	Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
0 – неизвестно	8187	55%	4057	41%	7605	33%
1 - первая	166	1%	247	2%	572	3%
2 - вторая	851	6%	1017	10%	2897	13%
3 - третья	1917	13%	1960	20%	5090	22%
4 - четвертая	3763	25%	2637	27%	6586	29%

Для номинальных признаков, у которых нельзя семантически (по смыслу) упорядочить категории, применяется операция бинаризации. В общем виде она представляет собой вычисление специальных дихотомических (бинарных)

переменных для каждой категории номинативного признака, кроме одной – наименее распространенной или, вероятно, не связанной с развитием миелотоксических осложнений, или заменяющей категорию «Прочие ...».

Например, пол пациента был представлен категориальной переменной со значениями «Мужской» или «Женский», которая была приведена к одной бинарной переменной «Пол пациента - Женский» с возможными значениями «Да» (1) или «Нет» (0). Нулевое значение в данном случае означало мужской пол пациента. Половозрастные характеристики всех выборок исследования приведены в Таблица 4, представленной в разделе 2.2 главы «Материалы и методы» данной работы.

Аналогично категориальная переменная «Характер лечения» со значениями «радикальный» или «паллиативный» становится бинарной переменной «Характер лечения - радикальный» с возможными значениями «Да» (1) или «Нет» (0). Отсутствие радикального характера лечения в данном случае будет обозначать паллиативную химиотерапию.

Бинаризация для переменной с видом курса химиотерапевтического лечения, имеющей 4 категории, выделяет три переменных для подачи на вход логистической регрессии: адъювантное лечение (Да/Нет), неоадъювантное лечение (Да/Нет) и химио-лучевое лечение (Да/Нет). Самостоятельное лечение подразумевается в случае, если все три перечисленных бинарных переменных имеют значение «Нет».

Частоты использования радикальных и паллиативных режимов химиотерапевтического лечения, а также их связь с видом химиотерапии представлены в Таблица 7 раздела 2.2 данной работы.

Еще на момент выгрузки данных стало понятно, что основной диагноз, даже закодированный по МКБ-10 и укрупненный до трехзначного кода рубрики, использовать как предиктор будет невозможно: в выборке оказалось более 50 равнозначных категорий из интервала C01-C75 кодов рубрик МКБ-10.

Из них были выделены в отдельные бинарные переменные 14 наиболее часто встречающихся кодов трехзначных рубрик МКБ-10: C16, C18, C19, C20, C25, C32,

C34, C40, C49, C50, C53, C54, C56, C67, которые покрывали более 90% курсов химиотерапии ретроспективной выборки (13441 из 14884 курсов). Нулем кодировалось отсутствие нозологии, единицей – указание диагноза в качестве первого основного в плане химиотерапии пациента.

Так как пациенты с первично множественными опухолями не включались в исследование, согласно алгоритму бинаризации, указание единицы для любой из бинарных переменных диагнозов гарантировало нули для остальных. Все оставшиеся нозологии вошли в категорию «Прочие нозологии ЗНО», которая кодируется отсутствием признака во всех 14 выделенных группах ЗНО. Распределение частот ЗНО у пациентов, включенных в выборки исследования, также было приведено в Таблица 6 раздела 2.2 данной работы.

3.2. Вычисление и кодирование зависимых переменных и дополнительных факторов, связанных с ними

Для того чтобы статистически подтвердить влияние проведенной пациентам химиотерапии на показатели периферической крови, использовались непараметрические критерии для связанных переменных. Был проведен сравнительный анализ гематологических показателей, полученных за неделю до проведения курса: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, абсолютное количество нейтрофилов; с их контрольными значениями, полученными в течение двух недель после химиотерапии, которые рассматривались как связанные и зависимые переменные. С помощью критерия знаков для связанных выборок и критерия знаковых рангов Вилкоксона были отклонены ($p < 0,001$) гипотезы о том, что медианы разности показателей до лечения и после лечения равны нулю, в пользу альтернативной гипотезы о ненулевой разнице медиан, подтверждающей различия между показателями до и после лечения, представленные в Таблица 18.

Таблица 18. Сравнение центральных тенденций гематологических показателей ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.), измеренных до и после курса химиотерапии: критерий знаков и критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Гематологические показатели	Процентили (квантили)			Критерий знаковых рангов Вилкоксона		Критерий знаков	
	25%	50% (Медиана)	75%	Статистика критерия	Значимость p	Статистика критерия	Значимость p
Гемоглобин	104,0	117,0	129,0	-43,520	< 0,001	-36,391	< 0,001
Гемоглобин контроль	101,0	114,0	126,0				
Тромбоциты	177,0	236,0	309,0	-49,688	< 0,001	-42,458	< 0,001
Тромбоциты контроль	154,0	209,0	273,0				
Лейкоциты	4,20	5,50	7,20	-40,041	< 0,001	-32,868	< 0,001
Лейкоциты контроль	3,60	4,81	6,40				
Нейтрофилы абс.	1,842	2,805	4,091	-32,944	< 0,001	-27,469	< 0,001
Нейтрофилы абс. Контроль	1,471	2,337	3,495				

Гипотезы об одинаковости распределений гематологических показателей до и после химиотерапии были отклонены ($p < 0,001$) с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридману и вычисления коэффициента конкордации Кендалла (результаты представлены в Таблица 19). Принятие альтернативной гипотеза, заявляющей о различиях распределений, также подтверждает значимость снижения гематологических показателей после лечения, т.е. развития миелотоксических осложнений противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 19. Сравнение распределения гематологических показателей ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.), измеренных до и после химиотерапии: ранговый дисперсионный анализ по Фридману и вычисление коэффициента конкордации Кендалла.

Гематологические показатели	Процентили (квантили)			Ранговый дисперсионный анализ по Фридману		Коэффициент конкордации Кендалла	
	25%	50% (Медиана)	75%	Статистика χ -квадрат	Значимость p	Статистика W Кендалла	Значимость p
Гемоглобин	104,0	117,0	129,0	1324,929	< 0,001	0,089	< 0,001
Гемоглобин, контроль после курса ХТ	101,0	114,0	126,0				
Тромбоциты	177,0	236,0	309,0	1803,346	< 0,001	0,121	< 0,001
Тромбоциты, контроль после курса ХТ	154,0	209,0	273,0				
Лейкоциты	4,20	5,50	7,20	1080,851	< 0,001	0,073	< 0,001
Лейкоциты, контроль после курса ХТ	3,60	4,81	6,40				
Нейтрофилы абс.	1,842	2,805	4,091	755,000	< 0,001	0,051	< 0,001
Нейтрофилы абс., контроль после курса ХТ	1,471	2,337	3,495				

На основании данных об уровне гематологических показателей (гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, абсолютное количество нейтрофилов) после очередного курса химиотерапевтического лечения было выполнено кодирование бинарных целевых зависимых переменных: «анемия», «тромбоцитопения», «лейкопения» и «нейтропения», необходимых для построения уравнений бинарной логистической регрессии. Кодирование осуществлялось следующим образом: ноль – осложнение не развилось, единица – осложнение развилось после курса химиотерапии. Для

проведения вычислений по описанному в главе 1.4 объединённому критерию для установки тяжелой миелотоксичности были определены значения гематологических показателей, ниже которых начиналась третья степень тяжести миелотоксических осложнений.

По разработанному критерию для установки объективной степени миелотоксичности интерпретировались данные контрольного клинического анализа крови, проведенного в период со второго дня курса и до двух недель после его окончания, если следующий курс не начинался ранее. При наличии нескольких анализов за этот период использовались наименьшие значения показателей.

Также было определено пороговое значение для глубины снижения показателя между уровнями до и после курса лечения, чтобы считать его вызванным токсическим осложнением химиотерапии. Чтобы подтвердить угнетение воспроизводства длительно циркулирующих в кровеносном русле эритроцитов и тромбоцитов, снижение соответствующего показателя в периферической крови должно составлять не менее половины от ширины интервала, соответствующего III степени. Для быстро обновляющихся популяций лейкоцитов и нейтрофилов снижение гематологического показателя должно составлять полную ширину интервала III степени. Таким образом, признак «тяжёлое миелотоксическое осложнение развилось после курса химиотерапии» устанавливался для соответствующей бинарной переменной, если:

- Гемоглобин после проведения курса ХТ составлял менее **80 г/л**,
при снижении не менее, чем на 7,5 г/л
- Тромбоциты –менее **$50 \cdot 10^9/\text{л}$** ,
при снижении не менее, чем на $25 \cdot 10^9/\text{л}$
- Нейтрофилы –менее **$1,0 \cdot 10^9/\text{л}$** ,
при снижении не менее, чем на $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$
- Лейкоциты –менее **$2,0 \cdot 10^9/\text{л}$** ,
при снижении не менее, чем на $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$

При невыполнении условий устанавливался признак «осложнение не развилось» (ноль). В итоге строки с данными, каждая из которых соответствовала одному проведенному курсу химиотерапии, были дополнены бинарными значениями зависимых переменных, обозначающих развитие миелотоксичности. Распределение значений целевых переменных во всех выборках исследования представлено в Таблица 20.

Таблица 20. Частота развития тяжелых миелотоксических осложнений после курсов химиотерапии в выборках исследования (0 – осложнения не было, 1 – осложнение развилось).

Наличие тяжелого миелотоксического осложнения после курса ХТ		Массив данных до внедрения				После внедрения	
		Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
		Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
Анемия	0	14450	97.1%	9709	97.9%	22354	98.3%
	1	434	2.9%	209	2.1%	396	1.7%
Тромбоцитопения	0	14692	98.7%	9821	99.0%	22563	99.2%
	1	192	1.3%	97	1.0%	187	0.8%
Лейкопения	0	14450	97.1%	9670	97.5%	22332	98.2%
	1	434	2.9%	248	2.5%	418	1.8%
Нейтропения	0	13564	91.1%	9038	91.1%	21283	93.6%
	1	1320	8.9%	880	8.9%	1467	6.4%

Так как по условиям включения в исследование массивы данных не имели пропусков в значениях гематологических показателей, измеренных как до, так и после курса химиотерапии, то значения четырех бинарных переменных с характеристикой тяжелой миелотоксичности были получены для всех курсов лечения, вошедших в каждую из выборок.

У некоторых пациентов могли развиваться сразу несколько токсических эффектов химиотерапии одновременно. Совместное проявление нескольких тяжелых миелотоксических осложнений для курсов химиотерапевтического лечения рассмотрено в квадратной матрице 4 на 4, представленной в Таблица 21. В

каждом ее элементе представлена одна из 16 возможных комбинаций возникших тяжелых осложнений.

Суммарно можно выделить 5 категорий:

- тяжелые осложнения отсутствуют, 13176 курсов (88,5%) – серая ячейка;
- одно тяжелое осложнение, 1219 курсов (8,2%) – зеленые ячейки;
- два тяжелых осложнения совместно, 357 курсов (2,4%) – синие ячейки;
- три тяжелых осложнения совместно, 81 курс (0,5%) – желтые ячейки;
- все четыре тяжелых осложнения, возникшие совместно, 51 курс (0,3%) – красная ячейка.

Таблица 21. Матрица совместного развития тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения в ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.).
В ячейках указано количество курсов химиотерапии.

				Суммы по строкам	Анемия			
					0		1	
					Тромбоцитопения		Тромбоцитопения	
					0	1	0	1
Суммы по столбцам				14884	14349	101	343	91
Лейкопения	0	Нейтропения	0	13500	13176	47	246	31
			1	950	887	19	39	5
	1	Нейтропения	0	64	39	9	12	4
			1	370	247	26	46	51

Самостоятельно из осложнений чаще проявляются нейтропения – в 887 курсах (6%) ретроспективной выборки, на втором месте анемия – в 246 курсах (1,7% выборки). Самое часто совместное проявление – это лейкопения и нейтропения, одновременно они развились после 247 курсов, 1,7% выборки.

Важно отметить, что количество курсов - 13176 в Таблица 21, после которых не было зафиксировано ни одного осложнения, могут создать ошибочное

представление о том, что тяжелая миелотоксичность проявлялась не так часто – всего в 11,5% курсов химиотерапии. Однако, при рассмотрении вопроса на протяжении всего химиотерапевтического лечения, количество пациентов, у которых был хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности значительно больше и составляет 1037 (33,7%) из 3078 пациентов, попавших в ретроспективную выборку исследования.

В Таблица 22 показано распределение пациентов по видам тяжелых миелотоксических осложнений, как и в распределении для курсов химиотерапии чаще всего развивались нейтропения (480 пациентов из 1037), лейкопения совместно с нейтропенией (144/1037) и анемия (105/1037).

Таблица 22. Матрица совместного развития тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения в ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.).

В ячейках указано количество пациентов, перенесших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности.

				Суммы по строкам	Анемия			
					0		1	
					Тромбоцитопения		Тромбоцитопения	
					0	1	0	1
Суммы по столбцам				3084	2689	67	232	96
Лейкопения	0	Нейтропения	0	2186	2047	20	105	14
			1	565	480	20	50	15
	1	Нейтропения	0	36	18	5	9	4
			1	297	144	22	68	63

Дополнительно, чтобы передать алгоритму для построения регрессионной функции информацию о частично связанных наблюдениях, к порядковому номеру курса, уже присутствовавшему в выборках в качестве входной переменной, были добавлены специально сгенерированные предикторы, описывающие

переносимость пациентом предыдущего курса химиотерапии – они могут описать индивидуальные особенности, связанные с переносимостью химиотерапии каждым конкретным пациентом или эффектом, когда миелотоксичность на предыдущем курсе лечения изменяет вероятность на текущем.

По числу рассматриваемых в исследовании видов миелотоксичности было создано четыре дополнительных переменных, предназначенных для бинарного кодирования тяжелых осложнений после проведения предыдущего курса лечения: «Анемия в анамнезе», «Тромбоцитопения в анамнезе», «Лейкопения в анамнезе» и «Нейтропения в анамнезе». Кодирование осуществлялось аналогично миелотоксическим осложнениям: ноль – осложнения не было, единица – осложнение развилось после предшествующего курса химиотерапии. Алгоритм заполнения значений для анамнестических переменных выглядел следующим образом:

- 1) массив курсов был сгруппирован по идентификаторам пациентов;
- 2) внутри группы курсов, относящихся к одному пациенту, была установлена сортировка по датам проведения химиотерапии;
- 3) для первых курсов в группе на пациента все анамнестические признаки были установлены, как ноль, «миелотоксическое осложнение после предшествующего курса химиотерапевтического лечения не развилось»;
- 4) каждый следующий курс наследовал значения анамнестических признаков из переменных с рассчитанной объективной токсичностью курса, предшествующего ему по времени проведения химиотерапии; изменение схемы лечения (перевод пациента на следующую линию химиотерапии) не влияло на наследование признаков.

Итоговые частоты значений для переменных, характеризующих миелотоксичность в анамнезе, которая развилась после предшествующего курса химиотерапии у данного пациента, представлены в Таблица 23.

Таблица 23. Частоты значений для переменных с оценкой миелотоксичности предшествующего курса химиотерапии по выборкам исследования

Наличие тяжелого миелотоксического осложнения после предыдущего курса химиотерапии		Массив данных до внедрения				После внедрения	
		Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2017 гг.	
		Колич.	Доля	Колич.	Доля	Колич.	Доля
Анемия в анамнезе	0	14628	98,3%	9798	98,8%	22501	98,9%
	1	256	1,7%	120	1,2%	249	1,1%
Тромбоцитопения в анамнезе	0	14795	99,4%	9872	99,5%	22647	99,5%
	1	89	0,6%	46	0,5%	103	0,5%
Лейкопения в анамнезе	0	14640	98,4%	9767	98,5%	22479	98,8%
	1	244	1,6%	151	1,5%	271	1,2%
Нейтропения в анамнезе	0	13965	93,8%	9316	93,9%	21644	95,1%
	1	919	6,2%	602	6,1%	1106	4,9%

Количество курсов, для которых был установлен факт развития тяжелой миелотоксичности (Таблица 20) в каждой из выборок исследования больше, чем количество курсов, для которых установлен признак «Тяжелая токсичность в анамнезе» (Таблица 23). Это объясняется тем, что для некоторых пациентов после развития тяжелой токсичности текущая схема химиотерапевтического лечения не приостанавливается для коррекции токсических эффектов, а отменяется совсем. В таком случае решается вопрос о переходе на следующую линию лечения и замене схемы химиотерапии или об отмене противоопухолевой химиотерапии для больного. Для подобных пациентов с отмененным химиотерапевтическим лечением в выборке исследования просто нет записи о курсе лечения, для которого можно было бы установить анамнестический признак о тяжелой миелотоксичности.

Само по себе добавление нового анамнестического предиктора не исправляет частичную связь наблюдений в выборке, однако дает возможность провести моделирование по наиболее полному набору данных в условиях выраженной несбалансированности классов в массивах данных (Таблица 20), а потом проверить устойчивость полученных моделей на дополнительной и проспективной выборках.

3.3. Регрессионная функция для прогноза токсической анемии

Для создания всех регрессионных функций на входе использовался обучающий набор данных ретроспективной выборки. К переменным, задействованным для обучения модели, были применены преобразования, описанные в главах 3.1 и 3.2: качественные переменные были приведены к порядковым или бинарным формам, для использования в анализе. Количественные переменные использовались без дополнительных преобразований, но с учетом их корреляций между собой.

Регрессионная функция для прогноза токсической анемии, полученная при анализе данных ретроспективной выборки, была построена на основе 10 независимых переменных. Список использованных предикторов, значения коэффициентов и р-уровни значимости приведены в Таблица 24 ниже.

Таблица 24. Итоговый список независимые переменных, включенных в регрессионную функцию для прогноза токсической анемии.

Номер по порядку	Наименование независимой переменной	Значение коэффициента	р-уровень значимости
1	Номер курса (натуральное число)	-0,066	< 0,001
2	Возраст (лет)	-0,027	< 0,001
3	Стадия (натуральное число)	-0,122	0,002
4	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	0,137	< 0,001
5	Лимфоциты, абсолютное количество ($10^9/\text{л}$)	-0,281	0,001
6	Гематокрит (%)	-0,228	< 0,001
7	Оксалиплатин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	-0,009	0,002
8	Карбоплатин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,002	< 0,001
9	Бевацизумаб ($\text{мг}/\text{м}^2$)	-0,004	0,005
10	Этопозид ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,010	< 0,001
-	Константа	5,738	< 0,001

При построении модели был отмечен положительный эффект от замены концентрации гемоглобина на показатель уровня гематокрита. Одновременное их использование в модели было невозможно, так как эти показатели физиологически связаны между собой, а во время лабораторного исследования гематокрит рассчитывается по показателю гемоглобина по алгоритму, встроенному в гематологический анализатор Sysmex.

Данный факт отражается в сильной корреляции между концентрацией гемоглобина и уровнем гематокрита в крови (ρ -Спирмена = 0,961 $p < 0,001$; τ -b Кендалла = 0,739 $p < 0,001$).

Положительный эффект для качества регрессионной функции также дало «ручное» добавление к уже использованному в модели общему количеству лейкоцитов умеренно коррелирующего с ним показателя абсолютного количества лимфоцитов в крови (ρ -Спирмена = 0,543 $p < 0,001$; τ -b Кендалла = 0,360 $p < 0,001$).

Данная манипуляция с регрессионной функцией более «объемно» описала картину состояния белой крови, позволяя оценить соотношение разных фракций лейкоцитов. Вследствие короткого времени жизни лейкоцитов в кровотоке, изменения в показателях лейкоцитарной формулы могут быть предиктором других видов токсичности. Уровни значимости для включения обеих переменных в регрессионную функцию были около одной тысячной, что заметно меньше порогового значения $p = 0,05$; поэтому дополнительная переменная была оставлена в модели (Таблица 24).

Учитывая ранее описанную проблему с частично связанными наблюдениями было проведено по 100 статистических экспериментов с обоими способами («несколько курсов на одного пациента» и «строго один курс на каждого пациента») выделения обучающей части из ретроспективной выборки исследования. Показатели площади под ROC-кривой, полученные для каждого способа распределения, приведены в Таблица 25.

Таблица 25. Распределение показателя площади под ROC-кривой для регрессионной функции прогноза анемии, полученных при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.).

Характеристика распределения показателя AUROC полученных регрессионных функций	Несколько курсов на одного пациента	Строго один курс на каждого пациента
Количество экспериментов	100	100
Наименьшее значение	0,908	0,889
Наибольшее значение	0,913	0,909
Среднее арифметическое	0,912	0,903
95% ДИ для арифметического среднего	[0,912; 0,912]	[0,902; 0,904]
Медиана	0,912	0,903
95% ДИ для медианы	[0,912; 0,912]	[0,903; 0,904]
Дисперсия	<0,00001	0,00002
Среднеквадратическое отклонение	0,0009	0,0039
Относительное среднеквадратическое отклонение	0,01%	0,43%
Стандартная ошибка среднего	0,0001	0,0004
Критерий Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения показателей AUROC внутри выборки	D=0,3418 Отклонить нормальность (p<0,001)	D=0,1142 Отклонить нормальность (p=0,003)
значение U-критерия Манна-Уитни для сравнения выборок между собой по уровню показателя AUROC	U=6	
уровень статистической значимости (двухсторонний) для сравнения выборок по уровню показателя AUROC	p<0,001	

Подход «несколько курсов на одного пациента» показал статистически значимые более высокие результаты: при использовании критерия Манна-Уитни для сравнения выборок между собой по уровню показателя AUROC значение $U=6$, $p<0,001$. Хотя в абсолютном значении данная разница не велика и составляет всего девять тысячных (0,009) при учете, что теоретическое максимальное значение AUROC равно единице.

На Рисунок 6 представлены диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой в зависимости от способа выделения обучающей части ретроспективной выборки исследования. Следует отметить крайне узкое распределение показателя AUROC при формировании обучающих выборок с подходом «несколько курсов на одного пациента», так при округлении до 3 знаков после запятой значение среднего арифметического (0,912) совпадает с границами

его доверительного интервала [0,912; 0,912], а также совпадает со значением медианы (0,912) и ее доверительного интервала [0,912; 0,912].

Данные результаты были достигнуты за счет более глубокой настройки регрессионной функции на обучающей выборке, составлявшей 70% курсов ХТ от всей ретроспективной выборки 2011-2014 гг. в предположении, что небольшое количество частично связанных между собой наблюдений не ухудшает качество полученной регрессионной функции (для объективного контроля было запланировано использование дополнительной контрольной выборки, собранной в 2014-2015 гг.).

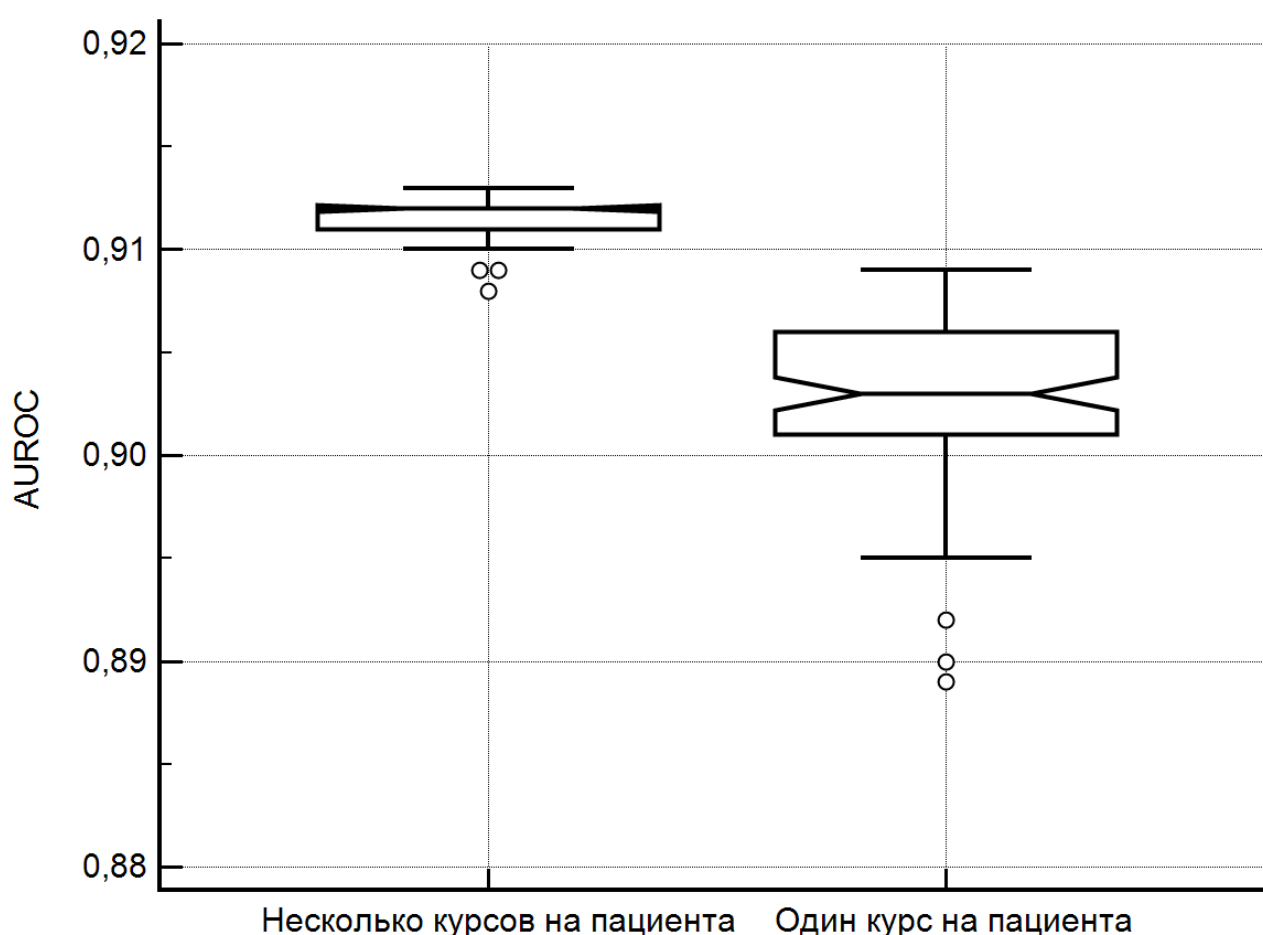


Рисунок 6. Диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой (AUROC) для регрессионной функции прогноза анемии, полученные при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.).

Расходящимися клиньями показаны доверительные интервалы медианы.

Для проведения дальнейших оценок из всех результатов статистических экспериментов с разбиением ретроспективной выборки на части была выбрана регрессионная функция с площадью под ROC-кривой равной 0,912, соответствующей медиане полученных значений AUROC.

Согласно алгоритму построения ROC-кривой в IBM SPSS Statistics статистическая значимость для отличия полученного значения площади от $AUROC=0,500$ составила $p<0,001$; 95%-доверительный интервал полученного значения площади был равен $[0,900; 0,924]$, что подтверждает отличное качество полученной регрессионной функции.

При разделяющем (пороговом) значении равном 0,028, которое было выбрано согласно методу, приведенному в главе 2.4: обеспечивалась максимальная сумма чувствительности и специфичности для полученной регрессионной функции прогноза миелотоксической анемии (Таблица 26): чувствительность (Se) составила 90,1% ДИ $[86,2\%; 93,1\%]$, специфичность (Sp) – 79,9% ДИ $[79,8\%; 80,0\%]$; данные параметры устойчивы на контрольной выборке с показателями: $Se=88,4\%$ ДИ $[81,1\%; 93,3\%]$, $Sp=80,5\%$ ДИ $[80,3\%; 80,6\%]$.

Также были рассчитаны дополнительные характеристики для регрессионной функции: распространенность (P) составила 3,0% ДИ $[2,7\%; 3,4\%]$; при такой распространенности прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) составила 12,3% ДИ $[11,7\%; 12,7\%]$, а прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 99,6% ДИ $[99,5\%; 99,7\%]$.

Учитывая выраженный во всех выборках исследования дисбаланс групп с зафиксированным и незафиксированным миелотоксическим осложнением, показатели прогностической ценности можно скорректировать на обобщенную распространённость миелотоксических осложнений у пациентов (описано в главе 2.4), получающих химиотерапевтическое лечение по поводу солидных злокачественных новообразований.

Достаточно мощных исследований, обобщающих распространенность миелотоксичности при химиотерапии ЗНО, обнаружить не удалось, однако сами

производители лекарственных препаратов для медицинского применения, как правило, указывают во вкладышах-инструкциях распространенность осложнений со стороны кроветворения, как «очень часто >10%» [13], не уточняя ее верхнюю границу. Поэтому были дополнительно рассчитаны показатели ПЦПР и ПЦОР, скорректированные на распространенность как в 10%, так и в 50% [92]– их результаты представлены в Таблица 26.

Таблица 26. Характеристики регрессионной функции для прогноза токсической анемии на ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.). Показатели качества классификации приведены с 95% доверительным интервалом.

Фактическое наличие тяжелого миелотоксического осложнения после курса ХТ	Предсказанная токсичность					
	Обучающий набор данных			Контрольный набор данных		
	0	1	% верных отнесений	0	1	% верных отнесений
Токсичности не было = 0	7999	2013	79,9 %	3573	865	80,5 %
Токсичность была = 1	31	282	90,1 %	14	107	88,4 %
Общий процент верных отнесений по набору данных	80,2% ДИ[80,0%; 80,4%]			80,7% ДИ[80,3%; 81,0%]		
Распространенность (P)	3,0% ДИ[2,7%; 3,4%]			2,7% ДИ[2,2%; 3,2%]		
Чувствительность (Se)	90,1 % ДИ[86,2%; 93,1%]			88,4 % ДИ[81,1%; 93,3%]		
Специфичность (Sp)	79,9 % ДИ[79,8%; 80,0%]			80,5 % ДИ[80,3%; 80,6%]		
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	12,3% ДИ[11,7%; 12,7%]			11,0% ДИ[10,1%; 11,6%]		
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	99,6% ДИ[99,5%; 99,7%].			99,6% ДИ[99,4%; 99,8%]		
ПЦПР, скорректированная на распространенность 10%	33,2% ДИ[31,3%; 35,2%]			33,5% ДИ[30,6%; 36,5%]		
ПЦОР, скорректированная на распространенность 10%	98,6% ДИ[98,4%; 98,9%].			98,6% ДИ[98,4%; 98,9%].		
ПЦПР, скорректированная на распространенность 50%	81,8% ДИ[80,1%; 83,3%]			81,9% ДИ[79,4%; 84,2%]		
ПЦОР, скорректированная на распространенность 50%	89,0% ДИ[88,3%; 89,6%]			87,4% ДИ[86,3%; 88,5%]		

3.4. Регрессионная функция для прогноза токсической тромбоцитопении

Регрессионная функция для прогноза токсической тромбоцитопении, полученная при анализе данных ретроспективной выборки, также была построена на основе 10 независимых переменных, представленных в Таблица 27 ниже. По аналогии с регрессионной функцией для прогнозирования токсической анемии (тоже из 10 предикторов), добавление к общему количеству лейкоцитов абсолютного количества лимфоцитов также дало положительный эффект для характеристик классификатора. В регрессионную функцию для тромбоцитопении дополнительно вошли номер курса химиотерапии и курсовая доза этопозид, использующиеся и для прогноза токсической анемии.

Остальные шесть независимых переменных ожидаемо отличались от регрессионной функции для прогноза токсической анемии. Так, например, уровень эритроцитов оказался прогностически более значимым, чем гематокрит или концентрация гемоглобина, использованные для анемии.

Таблица 27. Итоговый список независимых переменных, включенных в регрессионную функцию для прогноза токсической тромбоцитопении

Номер по порядку	Наименование независимой переменной	Значение коэффициента	р-уровень значимости
1	Номер курса (натуральное число)	-0,049	0,015
2	Эритроциты ($10^{12}/л$)	-0,991	< 0,001
3	Лейкоциты ($10^9/л$)	0,202	< 0,001
4	Тромбоциты ($10^9/л$)	-0,007	< 0,001
5	Лимфоциты абсолютное количество ($10^9/л$)	-0,455	< 0,001
6	Фторурацил ($мг/м^2$)	-0,001	< 0,001
7	Паклитаксел ($мг/м^2$)	-0,011	0,002
8	Капецитабин ($мг/м^2$)	-1,242	< 0,001
9	Этопозид ($мг/м^2$)	0,017	< 0,001
10	Митомицин ($мг/м^2$)	0,270	< 0,001
-	Константа	1,324	0,005

Уровни значимости всех 10 предикторов в регрессионной функции были ниже порогового $p = 0,05$. Список использованных предикторов и p -уровни значимости для всех переменных, вошедших в регрессионное уравнение, приведены в Таблица 27 выше.

При сравнении результатов статистических экспериментов с обоими способами выделения обучающей части из ретроспективной выборки исследования, также подтвердилось преимущество подхода «несколько курсов на одного пациента», разница медиан составила уже 0,037; критерий Манна-Уитни $U=20,5$, $p<0,001$. Все показатели площадей под ROC-кривыми, полученные для каждого способа распределения, приведены в Таблица 28.

Таблица 28. Распределение показателя площади под ROC-кривой для регрессионной функции прогноза тромбоцитопении, полученных при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.).

Характеристика распределения показателя AUROC полученных регрессионных функций	Несколько курсов на одного пациента	Строго один курс на каждого пациента
Количество экспериментов	100	100
Наименьшее значение	0,873	0,814
Наибольшее значение	0,885	0,877
Среднее арифметическое	0,881	0,844
95% ДИ для арифметического среднего	[0,880; 0,881]	[0,841; 0,848]
Медиана	0,881	0,844
95% ДИ для медианы	[0,881; 0,882]	[0,840; 0,847]
Дисперсия	0,00001	0,00025
Среднеквадратическое отклонение	0,00243	0,01594
Относительное среднеквадратическое отклонение	0,28%	1,89%
Стандартная ошибка среднего	0,0002	0,0016
Критерий Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения показателей AUROC внутри выборки	D=0,1526 Отклонить нормальность ($p<0,001$)	D=0,0625 Принять нормальность ($p>0,1$)
значение U-критерия Манна-Уитни для сравнения выборок между собой по уровню показателя AUROC	U=20,5	
уровень статистической значимости (двухсторонний) для сравнения выборок по уровню показателя AUROC	$p<0,001$	

На Рисунок 7 представлены диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой в зависимости от способа выделения обучающей части

ретроспективной выборки исследования. Также можно отметить узкое распределение показателя AUROC при формировании обучающих выборок с подходом «несколько курсов на одного пациента»: среднее арифметическое – 0,881 ДИ [0,880; 0,881], также совпадает со значением медианы 0,881 с ДИ [0,881; 0,882].

В то же время несколько более широкое распределение AUROC при формировании обучающей выборки со «строго одним курсом на каждого пациента», соответствует нормальному (критерий Колмогорова-Смирнова $D=0,0625$; $p>0,1$) со средним значением 0,844 и среднеквадратическим отклонением 0,01594.

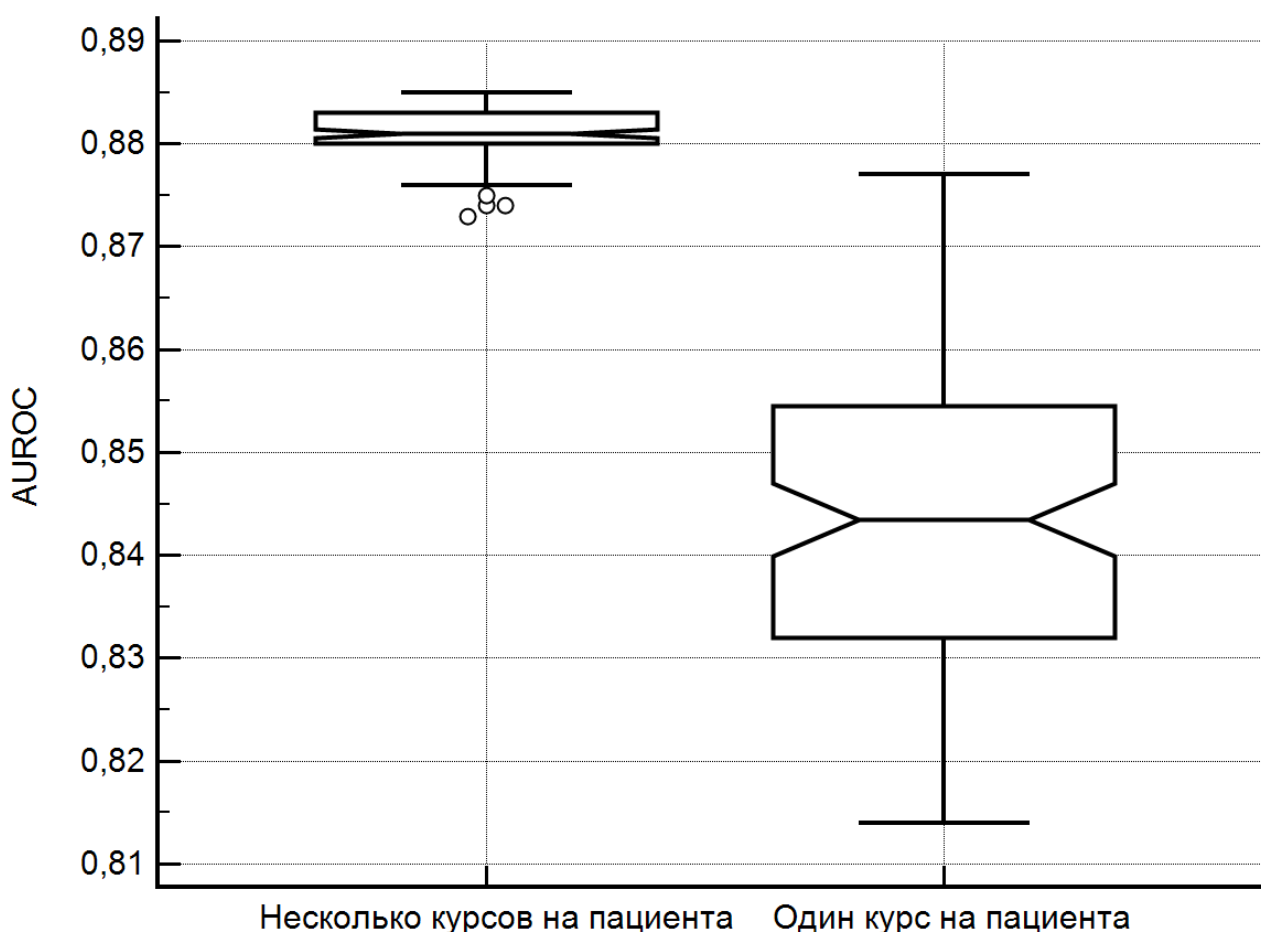


Рисунок 7. Диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой (AUROC) для регрессионной функции прогноза тромбоцитопении, полученные при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.). Расходящимися клиньями показаны доверительные интервалы медианы.

Для проведения дальнейших оценок из всех результатов статистических экспериментов с разбиением ретроспективной выборки на части была выбрана регрессионная функция с площадью под ROC-кривой равной 0,881 ($p < 0,001$), соответствующей медиане полученных значений AUROC. Согласно алгоритму построения 95%-доверительный интервал для показателя AUROC [0,855; 0,907], что также подтверждает хорошее качество регрессионной функции.

Полученная регрессионная функция показала хорошие характеристики качества классификации, приведенные в Таблица 29: чувствительность (Se) составила 89,6% ДИ[83,2%; 93,8%], специфичность (Sp) – 70,5% ДИ[70,4%; 70,6%]; данные параметры устойчивы при расчете прогнозов на контрольной части ретроспективной выборки с показателями: Se=87,5% ДИ[74,1%; 94,8%], Sp=71,0% ДИ[70,9%; 71,1%]. Результаты получены при разделяющем (пороговом) значении регрессионной функции, равном 0,009, которое выбрано согласно методу, приведенному в главе 2.4.

Таблица 29. Характеристики регрессионной функции для прогноза токсической тромбоцитопении на ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.). Показатели качества классификации приведены с 95% доверительным интервалом.

Фактическое наличие тяжелого миелотоксического осложнения после курса ХТ	Предсказанная токсичность					
	Обучающий набор данных			Контрольный набор данных		
	0	1	% верных отнесений	0	1	% верных отнесений
Токсичности не было = 0	7181	3000	70,5 %	3205	1306	71,0 %
Токсичность была = 1	15	129	89,6 %	6	42	87,5 %
Общий процент верных отнесений по набору данных	70,8 % ДИ[70,6%; 70,9%]			71,2 % ДИ[70,9%; 71,4%]		
Распространенность (P)	1,4% ДИ[1,2%; 1,6%]			1,1% ДИ[0,8%; 1,4%]		
Чувствительность (Se)	89,6 % ДИ[83,2%; 93,8%]			87,5 % ДИ[74,1%; 94,8%]		
Специфичность (Sp)	70,5 % ДИ[70,4%; 70,6%]			71,0 % ДИ[70,9%; 71,1%]		
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	4,1% ДИ[3,8%; 4,3%]			3,1% ДИ[2,6%; 3,4%]		

Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	99,8% ДИ[99,7%; 99,9%].	99,8% ДИ[99,6%; 99,9%]
ПЦПР, скорректированная на распространенность 10%	25,3% ДИ[23,8%; 26,8%]	25,1% ДИ[22,9%; 27,5%]
ПЦОР, скорректированная на распространенность 10%	98,4% ДИ[98,1%; 98,7%].	98,1% ДИ[97,5%; 98,5%].
ПЦПР, скорректированная на распространенность 50%	75,2% ДИ[73,7%; 76,7%]	75,1% ДИ[72,8%; 77,4%]
ПЦОР, скорректированная на распространенность 50%	87,1% ДИ[86,3%; 87,9%]	85,0% ДИ[83,8%; 86,2%]

3.5. Регрессионная функция для прогноза токсической нейтропении

Регрессионная функция для прогноза токсической нейтропении, полученная при анализе данных ретроспективной выборки, была построена на основе 19 независимых переменных, представленных в Таблица 30. Для всех предикторов продемонстрированный р-уровень значимости меньше порогового ($p = 0,05$).

Однако увеличение количества предикторов до 19 в полученной регрессионной функции для токсической нейтропении, относительно функций прогноза анемии и тромбоцитопении, к сожалению, не привело к высокими прогностическим характеристикам (представлены в Таблица 32 ниже).

Таблица 30. Итоговый список независимые переменных, включенных в регрессионную функцию для прогноза токсической нейтропении.

Номер по порядку	Наименование независимой переменной	Значение коэффициента	р-уровень значимости
1	Номер курса (натуральное число)	-0,040	< 0,001
2	Возраст (лет)	-0,008	0,009
3	Пол пациента – Женский (бинарный признак)	0,245	0,004
4	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	-0,111	< 0,001
5	Нейтрофилы относительное количество ($10^9/\text{л}$)	0,019	< 0,001
6	Гематокрит (%)	-0,017	0,010
7	Средний объем эритроцита (фл)	0,027	< 0,001
8	Лейкопения в анамнезе (бинарный признак)	0,641	0,002
9	Нейтропения в анамнезе (бинарный признак)	0,707	< 0,001
10	Иринотекан ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,001	0,025
11	Карбоплатин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,003	< 0,001
12	Цисплатин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,007	< 0,001
13	Доцетаксел ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,012	< 0,001
14	Паклитаксел ($\text{мг}/\text{м}^2$)	-0,005	< 0,001
15	Доксорубицин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,010	0,001
16	Эпирубицин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,011	< 0,001
17	Этопозид ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,012	< 0,001
18	Блеомицин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,075	0,035
19	Химио-лучевое лечение (бинарный признак)	-1,304	< 0,001
-	Константа	-4,559	< 0,001

При сравнении результатов статистических экспериментов с обоими способами выделения обучающей части из ретроспективной выборки исследования, были получены заметно более низкие результаты по сравнению с регрессионными функциями для прогноза анемии и тромбоцитопении. Однако подход «несколько курсов на одного пациента» все равно продемонстрировал лучшие результаты: разница медиан составила 0,029; критерий Манна-Уитни $U=0$, $p<0,001$. Все показатели площадей под ROC-кривыми, полученные для каждого способа распределения, приведены в Таблица 31.

Таблица 31. Распределение показателя площади под ROC-кривой для регрессионной функции прогноза нейтропении, полученных при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.).

Характеристика распределения показателя AUROC полученных регрессионных функций	Несколько курсов на одного пациента	Строго один курс на каждого пациента
Количество экспериментов	100	100
Наименьшее значение	0,694	0,639
Наибольшее значение	0,701	0,691
Среднее арифметическое	0,698	0,669
95% ДИ для арифметического среднего	[0,697; 0,698]	[0,667; 0,671]
Медиана	0,698	0,669
95% ДИ для медианы	[0,697; 0,698]	[0,666; 0,672]
Дисперсия	<0,00001	0,00011
Среднеквадратическое отклонение	0,00159	0,01025
Относительное среднеквадратическое отклонение	0,23%	1,53%
Стандартная ошибка среднего	0,00016	0,00103
Критерий Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения показателей AUROC внутри выборки	D=0,1419 Отклонить нормальность ($p<0,0001$)	D=0,0621 Принять нормальность ($p>0,10$)
значение U-критерия Манна-Уитни для сравнения выборок между собой по уровню показателя AUROC	U=0	
уровень статистической значимости для сравнения выборок по уровню показателя AUROC	p<0,001	

На Рисунок 8Рисунок 7 представлены диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой в зависимости от способа выделения обучающей части ретроспективной выборки исследования. Снова можно отметить узкое распределение показателя AUROC при формировании обучающих выборок с

подходом «несколько курсов на одного пациента»: среднее арифметическое – 0,698 ДИ [0,697; 0,698], также совпадает со значением медианы 0,698 ДИ [0,697; 0,698].

В то же время несколько более широкое распределение AUROC при формировании обучающей выборки со «строго одним курсом на каждого пациента», соответствует нормальному (критерий Колмогорова-Смирнова $D=0,0621$; $p>0,1$) со средним значением 0,669 и среднеквадратическим отклонением 0,01025.

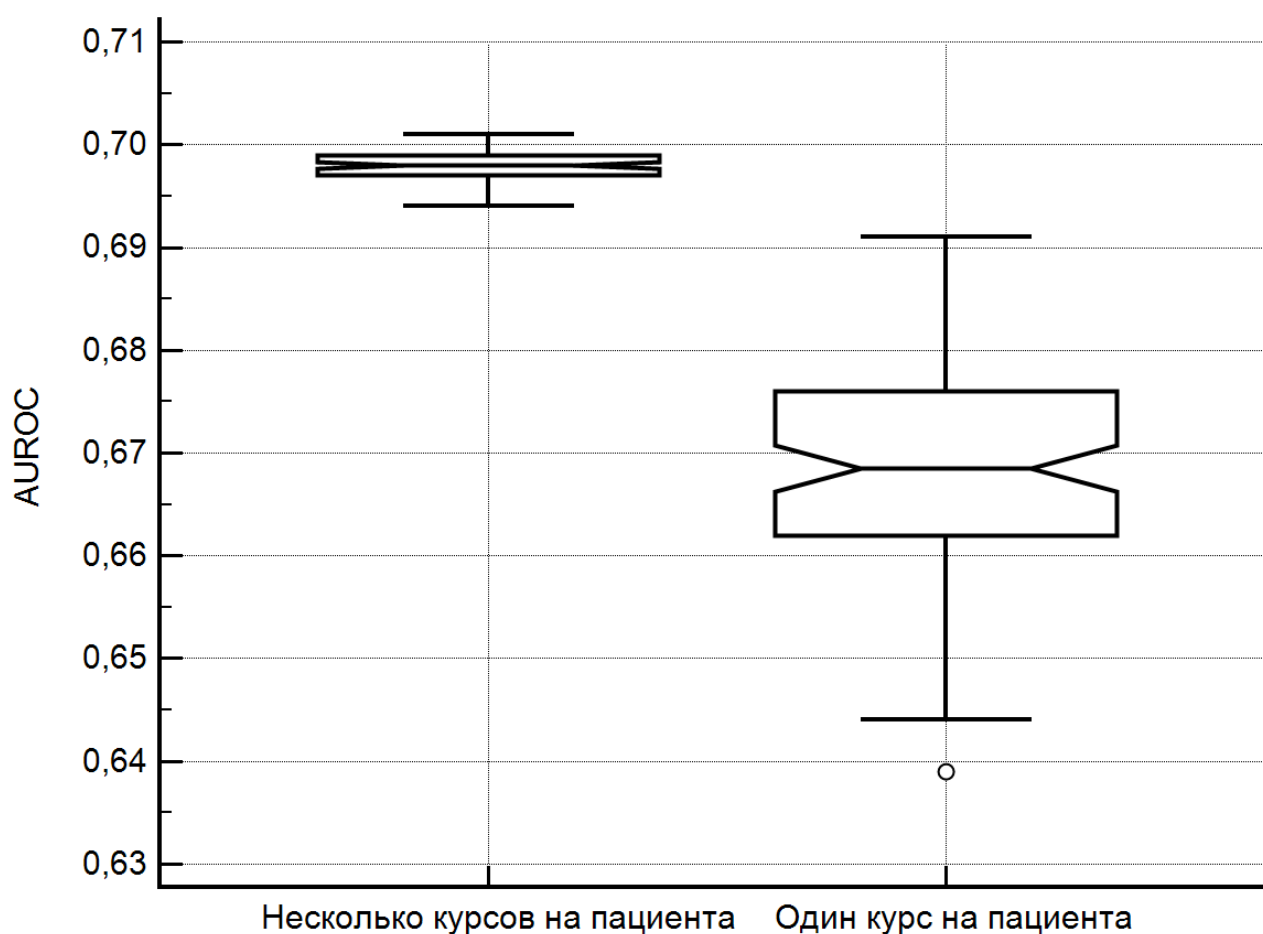


Рисунок 8. Диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой (AUROC) для регрессионной функции прогноза нейтропении, полученные при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.). Расходящимися клиньями показаны доверительные интервалы медианы.

Для проведения дальнейших оценок из всех результатов статистических экспериментов с разбиением ретроспективной выборки на части была выбрана регрессионная функция с площадью под ROC-кривой равной 0,698 ($p<0,001$),

соответствующей медиане полученных значений AUROC. Ее 95%-доверительный интервал: [0,684; 0,712] – характеризует качество регрессионной функции как удовлетворительное.

Регрессионная функция для прогноза токсической нейтропении показала удовлетворительные характеристики классификации, представленные в Таблица 32: чувствительность составила 70,0% ДИ[67,1%; 72,8%], специфичность – 60,2% ДИ[59,9%; 60,4%]. Несмотря на сравнительно невысокие характеристики классификации, полученная регрессионная функция была устойчива при расчете на контрольной части ретроспективной выборки и смогла продемонстрировать чувствительность в 71,8% ДИ[67,1%; 72,8%], при специфичности 60,0%. Результаты получены при разделяющем (пороговом) значении регрессионной функции, равном 0,078, которое выбрано согласно методу, приведенному в главе 2.4.

Для улучшения качества классификации были проверены несколько способов модификации независимых переменных. В первую очередь были построены регрессионные функции, в которых количественные предикторы были разделены на интервалы значений и таким образом преобразованы в категориальные.

Для исключения возможных нелинейных зависимостей при развитии токсической нейтропении был проведен отдельный регрессионный анализ с логарифмированными предикторами: поочередно каждая количественная переменная была заменена на ее десятичный логарифм.

К сожалению, все эти преобразования исходных данных не принесли желаемого эффекта – качество классификации полученных регрессионных функций оставалось на том же удовлетворительном уровне, с площадью под ROC-кривой около 0,700.

Таблица 32. Характеристики регрессионной функции для прогноза токсической нейтропении на ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.). Показатели качества классификации приведены с 95% доверительным интервалом.

Фактическое наличие тяжелого миелотоксического осложнения после курса ХТ	Предсказанная токсичность					
	Обучающий набор данных			Контрольный набор данных		
	0	1	% верных отнесений	0	1	% верных отнесений
Токсичности не было = 0	5655	3743	60,2 %	2500	1666	60,0 %
Токсичность была = 1	278	649	70,0 %	111	282	71,8 %
Общий процент верных отнесений по набору данных	61,1 % ДИ[60,5%; 61,6%]			61,0 % ДИ[60,5%; 61,6%]		
Распространенность (P)	9,0% ДИ[8,4%; 9,5%]			8,6% ДИ[7,8%; 9,5%]		
Чувствительность (Se)	70,0 % ДИ[67,1%; 72,8%]			71,8 % ДИ[67,2%; 76,0%]		
Специфичность (Sp)	60,2 % ДИ[59,9%; 60,4%]			60,2 % ДИ[59,6%; 60,4%]		
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	14,8% ДИ[14,2%; 15,4%]			14,5% ДИ[13,6%; 15,3%]		
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	95,3% ДИ[94,9%; 95,8%].			95,7% ДИ[95,1%; 96,4%].		
ПЦПР, скорректированная на распространенность 10%	16,3% ДИ[15,3%; 17,5%]			16,6% ДИ[15,0%; 18,3%]		
ПЦОР, скорректированная на распространенность 10%	94,8% ДИ[94,2%; 95,3%].			95,0% ДИ[94,1%; 95,8%].		
ПЦПР, скорректированная на распространенность 50%	63,7% ДИ[62,3%; 65,1%]			64,2% ДИ[66,1%; 66,3%]		
ПЦОР, скорректированная на распространенность 50%	66,7% ДИ[65,5%; 67,9%]			68,0% ДИ[66,2%; 69,8%]		

Для исключения предположения о том, что невысокое качество прогнозирования нейтропении является следствием возможных ограничений регрессионных методов анализа, было произведено моделирование токсической нейтропении с помощью построения персептронов (искусственных нейронных сетей).

Результаты экспериментального построения в среде IBM SPSS Statistics персептронов разной архитектуры: как с одним, так и с двумя скрытыми слоями,

не превосходили по качеству бинарной классификации уже имевшиеся результаты логистической регрессии.

Все полученные в ходе статистических экспериментов с одно- и двухслойными персептронами показатели площади под ROC-кривой находились интервале от 0,630 до 0,689. Возможно, что с помощью тонких настроек алгоритмов построения и некоторых манипуляций с входными переменными этот показатель можно было бы развить до удовлетворительного уровня, превышающего 0,700 площади под ROC-кривой. Ввиду отсутствия значимого превосходства в качестве классификации у моделей с использованием персептронов, предположение о наличии фундаментальных ограничений регрессионного анализа для прогноза токсической нейтропении было отклонено. В итоговую модель прогноза миелотоксических осложнений вошло уравнение на основе логистической регрессии, описанное в Таблица 30, как более простое в реализации и предоставлении результатов для пользователя.

Обращает на себя внимание, что регрессионные функции с хорошими прогностическими качествами для токсической анемии (с площадью под ROC-кривой $AUROC=0,912$) и тромбоцитопении ($AUROC=0,881$) потребовали меньшего количества предикторов – всего по 10, в отличие от удовлетворительной модели нейтропении ($AUROC=0,701$), состоящей из 19 предикторов.

При сравнении ROC-кривых, представленных на Рисунок 9, также заметно, что регрессионная функция для прогноза миелотоксической нейтропении находится отдельно от других графиков и ближе к полностью случайной модели ($AUROC=0,500$), обозначенной диагональной линией, чем характеристические кривые для прогноза остальных миелотоксических осложнений. Подобную тенденцию для регрессионной функции миелотоксической нейтропении можно объяснить отсутствием в списке важных предикторов, добавление которых в выборку данных изменило бы оценки значимости, полученные другими переменными, и позволило бы отсеять избыточные предикторы, присутствующие сейчас в уравнении регрессии.

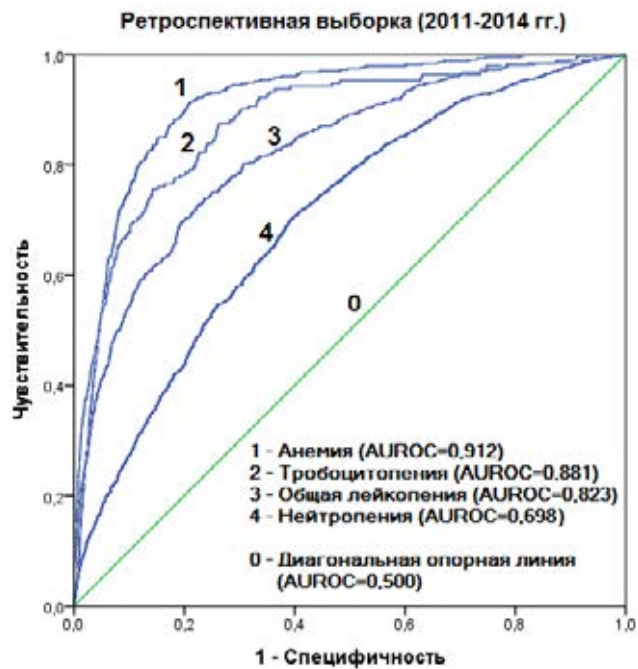


Рисунок 9. ROC-кривые для функций прогноза миелотоксических осложнений химиотерапии, построенные на данных ретроспективной выборки (2011-2014 гг.). AUROC – площадь под ROC-кривой.

Последние исследования в области фармакогенетики демонстрируют, что индивидуальные генетические особенности пациента влияют не только на применимость современных таргетных препаратов, но и на вероятность развития токсичности при использовании «классических» противоопухолевых препаратов [29, 41, 65, 96, 120].

Так, активно обсуждается связь отдельных генетических вариантов-полиморфизмов фермента дигидропиримидин-дегидрогеназы (кодируется геном DPYD, расположенным на первой хромосоме) с недостаточностью его ферментативной активности для катаболизма 5-фторурацила, приводящей к развитию тяжелых токсических эффектов (III-IV степеней) [41, 65, 85]. В ретроспективной выборке данного исследования 5-фторурацил назначался пациентам в 6789 из 14884 курсов химиотерапевтического лечения, вошедших в ретроспективную выборку исследования (46% курсов ХТ, первый по частоте использования из всех химиопрепаратов).

Катаболизм другого химиотерапевтического препарата – иринотекана, зависит от фермента уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазы (кодируется

геном UGT1A1, расположенным на второй хромосоме) [29, 85, 120]. Janele Hoskins с соавторами в своем исследовании показали, что пациенты, гомозиготные по аллелю UGT1A1*28, имеют более высокий риск развития токсических гематологических эффектов, в том числе тяжелой нейтропении, при приеме иринотекана. В проведенном мета-анализе девяти исследований (общее число пациентов – 821 человек) была показана ассоциация гематологических токсических эффектов (III-IV степеней) к пациентам с генотипом UGT1A1*28/*28, по сравнению с носителями генотипа UGT1A1*1/*1 или UGT1A1*1/*28, при приеме средних (отношение рисков OR = 3.22, 95% доверительный интервал, ДИ [1.52; 6.81]; $p = 0.008$) и высоких доз (OR = 27.8; 95%-ДИ [4.0; 195]; $p = 0.005$) иринотекана [94]. Позднее был показан риск назначения и низких доз иринотекана пациентам с недостаточностью уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазы [96].

Иринотекан назначался пациентам в 2986 из 14884 курсов химиотерапевтического лечения, вошедших в ретроспективную выборку исследования (20% курсов ХТ, четвертый по частоте использования).

К сожалению, данные о фармакогенетических особенностях пациентов не были доступны на момент проведения исследований. По мере удешевления технологий молекулярно-биологических методов, подобные тестирования будут активней вводиться в обиход онкологов-химиотерапевтов, как к настоящему времени это произошло с различными методиками определения «молекулярных мишеней» таргетных препаратов в клетках опухоли – без верификации биомаркеров терапия препаратом просто не назначается, о чем есть прямое указание в инструкции по его медицинскому применению [11, 12].

Дальнейшее развитие данного исследования желательно провести с накоплением информации о генетических полиморфизмах пациентов, получающих химиотерапию. Это позволит оценить прогностическую ценность определения различных генетических факторов и выделить из них ассоциированные с развитием тех или иных токсических побочных реакций химиотерапии для того, чтобы включить их в прогностические модели следующего поколения.

3.6. Регрессионная функция для прогноза токсической лейкопении

Полученная при анализе данных ретроспективной выборки регрессионная функция для токсической лейкопении была построена на основе 13 независимых переменных. Список использованных предикторов и р-уровни значимости для всех переменных, вошедших в регрессионное уравнение, приведены в Таблица 33.

Обращает на себя внимание меньшее количество предикторов – 13, требующихся для прогноза токсической лейкопении, по сравнению с регрессионной функцией токсической нейтропении, использовавшей 19 входных переменных. В этом аспекте полученная регрессионная функция общей лейкопении ближе к уравнениям токсической анемии и тромбоцитопении, включающим в себя по 10 предикторов.

Таблица 33. Итоговый список независимые переменных, включенных в регрессионную функцию для прогноза токсической лейкопении.

Номер по порядку	Наименование независимой переменной	Значение коэффициента	р-уровень значимости
1	Номер курса (натуральное число)	-0,091	< 0,001
2	Нейтрофилы относительное количество (%)	0,029	< 0,001
3	Лимфоциты абсолютное количество ($10^9/\text{л}$)	-0,963	< 0,001
4	Гематокрит (%)	-0,054	< 0,001
5	Средний объем эритроцита (фл)	0,028	< 0,001
6	Лейкопения в анамнезе (бинарный признак)	0,667	0,029
7	Нейтропения в анамнезе (бинарный признак)	0,751	0,002
8	Оксалиплатин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	-0,011	< 0,001
9	Доцетаксел ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,011	< 0,001
10	Эпирубицин ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,025	< 0,001
11	Этопозид ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,017	< 0,001
12	Ифосфамид ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,001	< 0,001
13	Циклофосфамид ($\text{мг}/\text{м}^2$)	0,002	0,014
-	Константа	-3,876	< 0,001

При формировании списка независимых переменных (Таблица 33), помимо уже описанной замены концентрации гемоглобина на показатель гематокрита, был добавлен индекс среднего объема эритроцита (MCV), что позволило несколько улучшить прогностические характеристики функции. Корреляции с уровнем гемоглобина или гематокритом у MCV нет – так для пары с гематокритом ρ -Спирмена = 0,044 ($p < 0,001$); тау-b Кендалла = 0,031 ($p < 0,001$).

Также положительный эффект прогностических характеристик дала замена количества лейкоцитов на абсолютное количество лимфоцитов, так как оно слабо отрицательно коррелирует с содержанием нейтрофилов в процентах: ρ -Спирмена = -0,286 ($p < 0,001$); тау-b Кендалла = -0,195 ($p < 0,001$).

Показатели распределения площадей под ROC-кривыми, полученными в статистических экспериментах с обоими способами выделения обучающей части из ретроспективной выборки приведены в Таблица 34Таблица 31.

Таблица 34. Распределение показателя площади под ROC-кривой для регрессионной функции прогноза общей лейкопении, полученных при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.).

Характеристика распределения показателя AUROC полученных регрессионных функций	Несколько курсов на одного пациента	Строго один курс на каждого пациента
Количество экспериментов	100	100
Наименьшее значение	0,818	0,784
Наибольшее значение	0,826	0,822
Среднее арифметическое	0,823	0,807
95% ДИ для арифметического среднего	[0,823; 0,823]	[0,806; 0,809]
Медиана	0,823	0,809
95% ДИ для медианы	[0,823; 0,824]	[0,806; 0,810]
Дисперсия	<0,00001	0,00006
Среднеквадратическое отклонение	0,00147	0,00779
Относительное среднеквадратическое отклонение	0,18%	0,97%
Стандартная ошибка среднего	0,00015	0,00078
Критерий Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения показателей AUROC внутри выборки	D=0,1677 Отклонить нормальность ($p < 0,001$)	D=0,0913 Отклонить нормальность ($p = 0,039$)
значение U-критерия Манна-Уитни для сравнения выборок между собой по уровню показателя AUROC	U=59,5	
уровень статистической значимости (двухсторонний) для сравнения выборок по уровню показателя AUROC	$p < 0,001$	

Подход «несколько курсов на одного пациента» снова продемонстрировал лучшие результаты: разница медиан составила 0,014; критерий Манна-Уитни $U=59,5$, $p<0,001$.

На Рисунок 10 представлены диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой в зависимости от способа выделения обучающей части ретроспективной выборки исследования. Следует отметить крайне узкое распределение показателя AUROC при формировании обучающих выборок с подходом «несколько курсов на одного пациента», так при округлении до 3 знаков после запятой значение среднего арифметического (0,823) совпадает с границами его доверительного интервала [0,823; 0,823], а также совпадает со значением медианы (0,823) и ее доверительного интервала [0,823; 0,823].



Рисунок 10. Диаграммы размаха показателя площади под ROC-кривой (AUROC) для регрессионной функции прогноза общей лейкопении, полученные при разных способах случайного формирования обучающей части ретроспективной выборки исследования (2011-2014 гг.). Расходящимися клиньями показаны доверительные интервалы медианы.

В то же время несколько более широкое распределение AUROC при формировании обучающей выборки со «строго одним курсом на каждого пациента», практически соответствует нормальному (критерий Колмогорова-Смирнова $D=0,0913$; $p=0,039$) со средним значением 0,809 и среднеквадратическим отклонением 0,00779.

Для проведения дальнейших оценок из всех результатов статистических экспериментов с разбиением ретроспективной выборки на части была выбрана регрессионная функция с площадью под ROC-кривой равной 0,823 единицы ($p<0,001$), соответствующей медиане полученных значений AUROC; ее 95%-доверительный интервал: [0,802; 0,843], что подтверждает хорошее качество полученной регрессионной функции.

Полученная регрессионная функция для прогноза токсической лейкопении из 13 предикторов показала хорошие характеристики классификации, представленные в Таблица 35: чувствительность – 80,9% ДИ[76,1%; 84,9%], специфичность – 70,0% ДИ[69,8%; 70,1%], устойчивые в контрольной выборке с некоторым снижением: $Se=77,4\%$ ДИ[68,6%; 84,4%]; $Sp=67,9\%$ ДИ[67,6%; 68,0%]. Результаты получены при разделяющем (пороговом) значении регрессионной функции, равном 0,025, которое выбрано согласно методу, приведенному в главе 2.4.

Таблица 35. Характеристики регрессионной функции для прогноза токсической лейкопении на ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг.). Показатели качества классификации приведены с 95% доверительным интервалом.

Фактическое наличие тяжелого миелотоксического осложнения после курса ХТ	Предсказанная токсичность					
	Обучающий набор данных			Контрольный набор данных		
	0	1	% верных отнесений	0	1	% верных отнесений
Токсичности не было = 0	7001	3005	70,0 %	3016	1428	67,9 %
Токсичность была = 1	61	258	80,9 %	26	89	77,4 %
Общий процент верных отнесений по набору данных	70,3 % ДИ[70,0%; 70,6%]			68,1 % ДИ[67,7%; 68,5%]		

Распространенность (P)	3,1% ДИ[2,8%; 3,4%]	2,5% ДИ[2,1%; 3,0%]
Чувствительность (Se)	80,9 % ДИ[76,1%; 84,9%]	77,4 % ДИ[68,6%; 84,4%]
Специфичность (Sp)	70,0 % ДИ[69,8%; 70,1%]	67,9 % ДИ[67,6%; 68,0%]
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	3,1% ДИ[2,8%; 3,4%]	5,9% ДИ[5,2%; 6,4%]
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	99,1% ДИ[98,9%; 99,3%].	99,1% ДИ[98,8%; 99,4%].
ПЦПР, скорректированная на распространенность 10%	23,0% ДИ[21,6%; 24,5%]	21,1% ДИ[19,1%; 23,2%]
ПЦОР, скорректированная на распространенность 10%	97,1% ДИ[96,6%; 97,4%].	96,4% ДИ[95,7%; 97,0%].
ПЦПР, скорректированная на распространенность 50%	72,9% ДИ[71,4%; 74,4%]	70,7% ДИ[68,3%; 72,4%]
ПЦОР, скорректированная на распространенность 50%	78,5% ДИ[77,6%; 79,5%]	75,0% ДИ[68,3%; 72,9%]

3.7. Реализация прогностической модели в АРМ врача-онколога

Разработанные регрессионные функции были объединены в общую прогностическую модель, которая была алгоритмизирована и реализована с помощью процедурного расширения PL/SQL в системе управления базами данных (СУБД) Oracle 11g, а позже встроена в автоматизированное рабочее место (АРМ) врача онколога-химиотерапевта в рамках медицинской информационной системы «Асклепиус».

Модель использует для своей работы общий набор данных, включающий в себя 30 предикторов. Во все четыре регрессионные функции вошли только два предиктора: курсовая доза химиопрепарата *этопозид* и порядковый *номер курса* лечения. Сразу в трех регрессионных функциях использовались уровень *гематокрита* (в ходе обучения алгоритмов заменивший концентрацию гемоглобина), количество *лейкоцитов* и *лимфоцитов*. Еще 10 входных переменных использовались одновременно в двух регрессионных функциях. Полный список уровней значимости и предикторов, включенных в каждую из полученных в ходе исследования регрессионных функций в составе прогностической модели, представлен в Таблица 36 ниже.

Все данные, используемые в модели, можно разделить на две группы, в зависимости от источников их происхождения.

Первую группу составляют клинические и лабораторные показатели, уже существующие в системе на момент начала планирования очередного курса химиотерапии: пол, возраст, стадия заболевания, анамнез пациента и результаты лабораторных тестов – для подобных входных переменных в рамках прогностической модели были реализованы специальные функции для автоматического получения актуальных результатов из базы данных медицинской информационной системы, чтобы избежать их повторного ввода (и ошибок при его осуществлении) онкологом-химиотерапевтом.

Таблица 36. Итоговый список независимых переменных и р-уровней значимости их включения в четыре регрессионные функции, образующие прогностическую модель развития тяжелой миелотоксичности.

Независимые переменные (предикторы)	Анемия	Тромбоцитопения	Нейтропения	Лейкопения
Клинические и лабораторные показатели, использованные в модели:				
Номер курса	< 0,001	0,015	< 0,001	< 0,001
Возраст	< 0,001		0,009	
Пол			0,004	
Стадия	< 0,001			
Тромбоциты		< 0,001		
Лейкоциты	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
Нейтрофилы, доля в %			< 0,001	< 0,001
Лимфоциты	0,001	< 0,001		< 0,001
Эритроциты		< 0,001		
Гематокрит	< 0,001		< 0,001	0,010
Средний объем эритроцита			< 0,001	< 0,001
Нейтропения в анамнезе			< 0,001	0,029
Лейкопения в анамнезе			< 0,001	0,002
Химио-лучевое лечение			< 0,001	
Курсовые дозы химиотерапевтических препаратов, использованные в модели:				
Этопозид	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Оксалиплатин	0,002			< 0,001
Карбоплатин	< 0,001		< 0,001	
Цисплатин			< 0,001	
Доцетаксел			< 0,001	< 0,001
Паклитаксел		0,002	< 0,001	
Митомицин		< 0,001		
Эпирубицин			< 0,001	< 0,001
Бевацизумаб	0,005			
Фторурацил		< 0,001		
Циклофосфамид				0,014
Капецитабин		< 0,001		
Ифосфамид				< 0,001
Иринотекан			0,025	
Блеомицин			0,035	
Доксорубицин			0,001	
Всего предикторов в регрессионной функции	10	10	19	13

Вторую группу составляют данные, которые врач онколог-химиотерапевт вводит в интерфейс информационной системы непосредственно в момент планирования очередного курса химиотерапии – это значения запланированных курсовых доз химиотерапевтических препаратов, представленных в Таблица 36 выше, нормированные на текущее значение площади поверхности тела пациента.

Порядок планирования и назначение лечения в отделении химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» выглядит следующим образом: после осмотра больного, поступившего для очередного курса лечения, и получения результатов лабораторных исследований врач-онколог переходит к составлению плана проведения химиотерапии. Документ составляется с помощью мастера из АРМа врача-химиотерапевта в МИС МО «Асклепиус»: сначала описываются текущее состояние пациента, значения его роста и веса (с расчетом площади поверхности тела и индекса массы), его жалобы и результаты осмотра, далее указывается основной диагноз, по поводу которого будет проводиться лечение.

Внутри уточненного клинического диагноза к этому моменту уже будет приведена информация о стадировании ЗНО по TNM [18], указана гистологическая классификация опухоли по МКБ-О [56], опционально могут быть упомянуты выявленные ранее молекулярно-биологические особенности клеток опухоли, например: HER2-статус, наличие и степень экспрессии рецепторов эстрогенов, наличие активирующих мутаций в гене EGFR и т.п.

После этого онколог-химиотерапевт переходит к формированию медикаментозных назначений текущего курса химиотерапии. В любой момент составления листа назначений врач-онколог может запросить оценку токсичности по текущему списку препаратов (Рисунок 11, на заднем плане). По нажатию кнопки «Оценка токсичности» запускаются функции получения данных, которые собирают всю информацию, введенную в план химиотерапии к текущему моменту и загружают из различных модулей МИС МО «Асклепиус» клинические и лабораторные показатели, в том числе результаты наиболее актуального гематологического исследования пациента.

Если значения некоторых необходимых для расчета модели показателей гематологического исследования (общеклинического анализа крови) за последнюю неделю не удалось загрузить из СУБД, то пользователю выдается сообщение о невозможности расчета риска миелотоксических осложнений из-за нехватки данных, с рекомендацией провести назначение лабораторного исследования до начала курса химиотерапии.

ПЛАН ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Назначения
Введите назначения. Для сохранения изменений нажмите кнопку Подписать.

Дата: 03.08.2016 Режим: Общий Диета: ОВД

Добавить Изменить Отменить Подтвердить

Оценка токсичности

Взаимодействия

№	Назначено	Курс	Назнач
1	Парентерально		
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.

1. АНЕМИЯ (ожидается снижение количества гемоглобина ниже 80 г/л)
2. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (снижение количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9$ в мл)
3. НЕЙТРОПЕНИЯ (снижение количества нейтрофилов ниже $0,5 \cdot 10^9$ в мл)
4. ЛЕЙКОПЕНИЯ (снижение количества лейкоцитов ниже $2 \cdot 10^9$ 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 (%)	40
Лимфоциты абс. количество ($10^9/л$)	3
Эритроциты ($10^9/л$)	3
Гематокрит (%)	33
Средний объем эритроцита (фл)	60

Готово

Рисунок 11. АРМ врача-онколога. Формирование назначений в плане химиотерапевтического лечения (на заднем плане). Открыто окно с отчетом о результатах оценки риска тяжелой миелотоксичности (на переднем плане). Персональные данные пациента скрыты.

Отчет о результатах работы прогностической модели предоставляется пользователю в отдельном окне (Рисунок 11, на переднем плане). В нем пользователю предоставляется краткое заключение о наличии или отсутствии

риска миелотоксических осложнений, а также отдельные секции по каждому из «сработавших» решающих правил. Внутри такой секции представлены как характеристики самой регрессионной функции (чувствительность и специфичность), так и список факторов, повлиявших на результат прогнозирования миелотоксичности.

Подробный отчет важен для предотвращения эффекта «черного ящика» при взаимодействии врача-онколога с прогностическим модулем: пользователь получает как сами результаты прогноза, так и протокол со списком значений предикторов, использованных в оценке, например, показателей с намеченными дозами химиопрепаратов.

Кроме режима подбора оптимальной терапии, описанного выше, система поддерживает фоновый скрининг медикаментозных назначений. В таком режиме прогностическая модель запускается в момент подтверждения онкологом-химиотерапевтом всего списка медикаментозных назначений: активируются функции загрузки из СУБД значений клинических и лабораторных данных, по которым в фоновом режиме производится оценка риска развития миелотоксических осложнений. Отчет о результатах работы прогностической модели (Рисунок 11, на переднем плане) предоставляется пользователю только при наличии риска миелотоксичности.

После такого сообщения врач онколог-химиотерапевт может продолжить работу в режиме формирования медикаментозных назначений или окончательно подтвердить лист назначений, поставив отметку о том, что с прогнозом миелотоксичности ознакомлен.

Для возможности проведения оценок риска у пациентов, имеющих результаты не только из локальной лаборатории медицинского учреждения, но и из внешних клинико-диагностических лабораторий, использующих сторонние лабораторные информационные системы, все гематологические показатели были закодированы с помощью международного кодификатора клинических и

лабораторных исследований LOINC [125]. Коды для используемых показателей гематологических исследований приведены в Таблица 37

Таблица 37. Кодирование показателей гематологического исследования, используемых в работе прогностической модели, с помощью международного кодификатора лабораторных тестов LOINC.

Фактор прогноза	LOINC-код	Описание LOINC-термина
Эритроциты	789-8	Erythrocytes [# /volume] in Blood by Automated count
Гематокрит	4544-3	Hematocrit [Volume Fraction] of Blood by Automated count
Средний объем эритроцита	787-2	Erythrocyte mean corpuscular volume [Entitic volume] by Automated count
Тромбоциты	777-3	Platelets [# /volume] in Blood by Automated count
Лейкоциты	6690-2	Leukocytes [# /volume] in Blood by Automated count
Нейтрофилы относительное количество, % от всех лейкоцитов	770-8	Neutrophils/100 leukocytes in Blood by Automated count
Лимфоциты абсолютное количество	731-0	Lymphocytes [# /volume] in Blood by Automated count

В январе 2017 года Министерство здравоохранения Российской Федерации опубликовало Федеральный справочник лабораторных исследований, включающий в себя кодификатор лабораторных тестов [28]. В рамках поддержки и развития прогностической модели в функции вычитывания и загрузки результатов лабораторных исследований было добавлено сопоставление входных переменных с федеральной нормативно-справочной информацией. Коды используемых показателей приведены в Таблица 38 ниже.

Таблица 38. Кодирование показателей гематологического исследования, используемых в работе прогностической модели, с помощью кодификатора лабораторных тестов из состава Федерального справочника лабораторных исследований реестра нормативно-справочной информации Минздрава России

Фактор прогноза	Код ФСЛИ	Наименование теста в ФСЛИ
Эритроциты	1017375	Эритроциты в крови методом автоматизированного подсчёта
Гематокрит	1017359	Гематокрит крови методом автоматизированного подсчёта
Средний объем эритроцита	1017441	Средний объем эритроцита в крови методом автоматизированного подсчёта
Тромбоциты	1017862	Тромбоциты в крови методом автоматизированного подсчета
Лейкоциты	1017979	Лейкоциты в крови методом автоматизированного подсчёта
Нейтрофилы относительное количество, % от всех лейкоцитов	1018290	Нейтрофилы, относительное количество в крови методом автоматизированного подсчёта
Лимфоциты абсолютное количество	1018126	Лимфоциты, абсолютное количество в крови методом автоматизированного подсчёта

3.8. Анализ дополнительной и проспективной выборок, оценка эффекта внедрения прогностической модели.

Работы по построению регрессионных функций, разработке и тестированию алгоритмического и программного обеспечения для специализированного модуля МИС МО, основанного на полученной в ходе исследования прогностической модели, заняли 14 месяцев: с февраля 2014 года по апрель 2015 г.

Принимая во внимание, что лучшие регрессионные функции были построены на обучающей выборке с частично связанными наблюдениями – на одного пациента могло приходиться несколько курсов химиотерапии (описано в главах 2.4 и 3.2-3.7), перед внедрением в действующую МИС МО и началом опытной эксплуатации прогностическая модель была протестирована на данных накопленной к тому моменту дополнительной выборки, описывающей лечение 2224 пациентов, получивших 9918 курсов химиотерапии.

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. Графики ROC-кривых, полученных на ретроспективной и дополнительной выборках исследования можно сравнить на Рисунок 12. При общем сходстве формы ROC-кривых, их взаиморасположения и показателей площади под кривой (AUROC) единственным существенным отличием стало изменение формы ROC-кривой для регрессионной функции прогноза тромбоцитопении. Ее ступенчатый вид на дополнительной выборке обусловлен маленьким числом курсов химиотерапии – всего 97 (0,98%), по результатам которых было зафиксировано данное осложнение 3 или 4 степени выраженности (проблема несбалансированности классов также описана в главе 3.2). Из-за такого изменения формы уменьшилась и оценка площади под ROC-кривой, которая впоследствии увеличилась в проспективной выборке.

После оценки на дополнительной контрольной выборке было принято решение о внедрении прогностической модели для опытной эксплуатации. В мае

2015 года функциональность оценки риска миелотоксических осложнений была внедрена в АРМ врача-онколога МИС МО «Асклепиус», использующейся в работе химиотерапевтического отделения ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ». С этого момента был начат сбор данных проспективной выборки исследования.

Массив обезличенных (деперсонифицированных) данных формировался с помощью процедур, разработанных ранее для формирования ретроспективной и дополнительной выборок исследования – использовались те же критерии включения и исключения (описанные в разделе 2.1). В результате были собраны данные для проспективной выборки, охватывающей информацию о химиотерапевтическом лечении 4049 пациентов, получивших 22750 курсов химиотерапии с мая 2015 по май 2017 года.

По окончании сбора проспективной выборки в мае 2017 года была проведена работа по проверке изменений дискриминационной способности ранее разработанных регрессионных функций, после внедрения их в эксплуатацию. Сравнение графиков ROC-кривых и показателей площадей под ROC-кривой (AUROC), полученных на ретроспективной, дополнительной и проспективной выборках представлено на Рисунок 12. Порядок расположения друг относительно друга и форма кривых на графиках сохранялись во все периоды исследования.

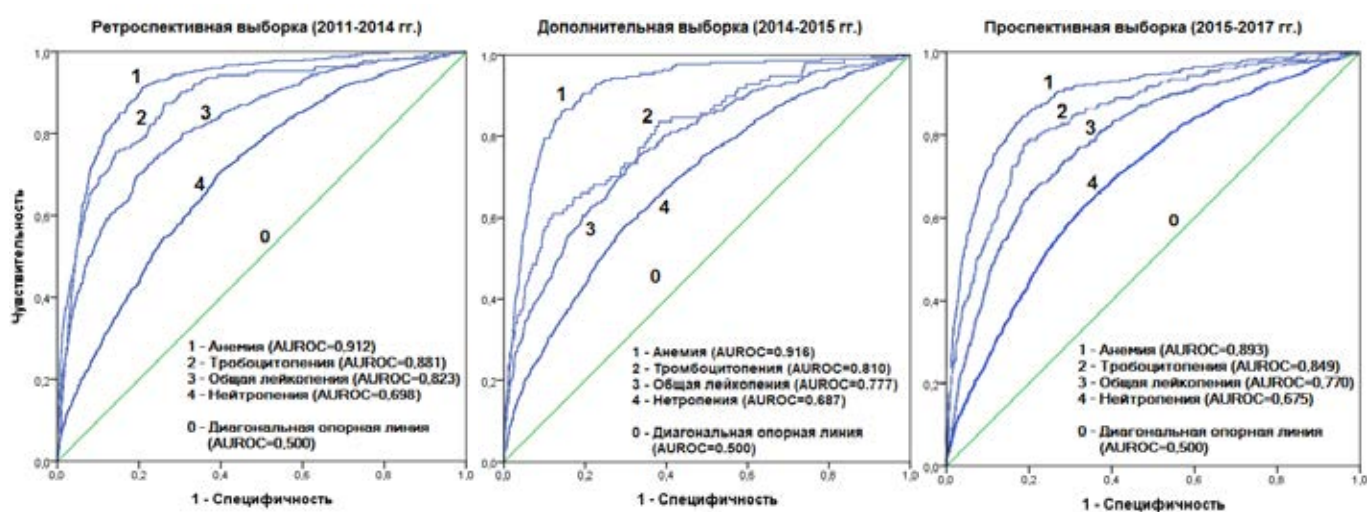


Рисунок 12. Сравнение ROC-кривых для функций прогноза миелотоксических осложнений химиотерапии, построенных на данных ретроспективной, дополнительной и проспективной выборок.

Численное сравнение показателей площадей под ROC-кривыми для регрессионных функций прогноза миелотоксических осложнений на ретроспективной и проспективной выборках приведено в ниже в Таблица 39. С помощью z-критерия было отмечено статистически незначимое снижение площади под ROC-кривыми (AUROC) на 2-3% для функций прогноза анемии (разность 0,019; $p=0,079$) и тромбоцитопении (разность 0,032; $p=0,107$), а также статистически значимые, но малые в абсолютном значении изменения показателей AUROC общей лейкопении (разность 0,053; $p=0,002$) и нейтропении (разность 0,023; $p=0,020$).

Таблица 39. Сравнение площадей под ROC-кривыми (AUROC) для регрессионных функций прогноза миелотоксических осложнений на ретроспективной (2011-2014 гг.), дополнительной (2014-2015 гг.) и проспективной (2015-2017 гг.) выборках.

Функция прогноза миелотоксичности	Тип выборки	AUROC	Границы ДИ 95% для AUROC		Анализ разности AUROC между ретроспективной и проспективной выборками
			нижняя	Верхняя	
Анемия	ретроспективная	0,912	0,900	0,924	Разность AUROC = 0,019 z-критерий = 1,757 p = 0,079
	дополнительная	0,916	0,897	0,935	
	проспективная	0,893	0,877	0,910	
Тромбоцитопения	ретроспективная	0,881	0,855	0,907	Разность AUROC = 0,032 z-критерий = 1,612 p = 0,107
	дополнительная	0,810	0,764	0,856	
	проспективная	0,849	0,820	0,877	
Общая лейкопения	ретроспективная	0,823	0,802	0,843	Разность AUROC = 0,053 z-критерий = 3,112 p = 0,002
	дополнительная	0,777	0,746	0,807	
	проспективная	0,770	0,745	0,795	
Нейтропения	ретроспективная	0,698	0,684	0,712	Разность AUROC = 0,023 z-критерий = 2,323 p = 0,020
	дополнительная	0,687	0,669	0,706	
	проспективная	0,675	0,660	0,689	

Для оценки эффекта от внедрения прогностической модели был осуществлен переход от отдельных осложнений в рамках конкретных курсов лечения (как было представлено в Таблица 20) к интегральному показателю – количеству пациентов,

перенесших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности (любого из 4 видов) за период наблюдения, который был описан в главе 3.2.

В Таблица 40 произведено сравнение количества пациентов, у которых был хотя бы один эпизод тяжелого миелотоксического осложнения после курсов химиотерапии, вошедших в каждую из трех выборок исследования: ретроспективную, дополнительную и проспективную. При анализе помощью критерия Хи-квадрат $\chi^2 = 34,739$ (для таблицы 3-на-2), $p < 0,001$ была отмечена статистически значимая разница между частотами пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью между всеми тремя выборками исследования.

Таблица 40. Количество и доли пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью в выборках исследования.

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Массив данных до внедрения				После внедрения	
	Ретроспективная выборка: 2011-2014 гг.		Дополнительная выборка: 2014-2015 гг.		Проспективная выборка: 2015-2015 гг.	
	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	% по столбцу
Не было	2047	66,4%	1529	68,8%	2945	72,7%
Была токсичность	1037	33,6%	695	31,3%	1104	27,3%
Суммарно пациентов	3084	100,0%	2224	100,0%	4049	100,0%

Если рассмотреть разницу в частотах пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью и без нее, то обращает на себя внимание снижение этой частоты в проспективной выборке по сравнению с ретроспективной и дополнительной выборками. Попарное сравнение частот миелотоксичности в выборках исследования с помощью критерия Хи-квадрат продемонстрировало следующие результаты:

- снижение количества осложнений с 33,6% ДИ[32,0%; 35,3%] в ретроспективной выборке 2011-2014 гг. до 31,3% ДИ[29,3%; 33,2%] в дополнительной выборке 2014-2015 гг. не является статистически значимым – значение критерия $\chi^2 = 3,315$ и $p = 0,069$;

- снижение количества осложнений с 33,6% ДИ[32,0%; 35,3%] в ретроспективной выборке 2011-2014 гг. до 27,3% ДИ[25,9%; 28,7%] в проспективной выборке 2015-2017 гг. наоборот, является статистически значимым – значение критерия $\chi^2 = 33,701$ и $p < 0,001$;
- снижение количества осложнений с 31,3% ДИ[29,3%; 33,2%] в дополнительной выборке 2014-2015 гг. до 27,3% ДИ[25,9%; 28,7%] в проспективной выборке 2015-2017 гг., также является статистически значимым – значение критерия $\chi^2 = 11,138$ и $p = 0,001$.

Учитывая отсутствие значимых различий в частотах развития тяжелой миелотоксичности между ретроспективной и дополнительной выборками исследования, они были объединены в единый массив данных о лечении пациентов до внедрения прогностической модели, который с помощью критерия Хи-квадрат был сравнен с массивом данных, собранным после внедрения прогностической модели и состоящим только из проспективной выборки.

Результаты такого сравнения частот развития тяжелых миелотоксических осложнений представлены в Таблица 41 – снижение количества пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью с 34,0% ДИ[32,6%; 35,3%] до 27,3% ДИ[25,9%; 28,7%] после внедрения автоматизированной оценки риска в МИС МО является статистически значимым (критерий Хи-квадрат $\chi^2=45,954$, $p<0,001$).

Таблица 41. Количество пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска.

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Периоды исследования: до и после внедрения оценки риска				За весь период исследования 01.2011-05.2017	
	До внедрения 01.2011-04.2015		После внедрения 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	34,0 %	1104	27,3 %	2607	32,1 %
Суммарно пациентов	4789	100 %	4049	100 %	8119	100 %

Сумма количества пациентов по выборкам, представленным в Таблица 41, отличается в большую сторону из-за длительности химиотерапевтического лечения – 719 пациентов получали химиотерапевтическое лечение как до, так и после внедрения прогностической модели. Если убрать данных пациентов из сравнения (как представлено в Таблица 42), результаты становятся еще более выраженными – снижение количества пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью с 33,8% ДИ[32,9%; 34,8%] до 25,7% ДИ[24,3%; 27,3%] после внедрения автоматизированной оценки риска в МИС МО является статистически значимым (критерий Хи-квадрат $\chi^2=56,639$, $p<0,001$).

Таблица 42. Количество пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска без учета 719 пациентов, получавших химиотерапию в оба исследуемых периода.

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Периоды исследования: до и после внедрения оценки риска				За весь период исследования 01.2011-05.2017	
	До внедрения 01.2011-04.2015		После внедрения 05.2015-05.2017			
	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	% по столбцу
Не было	2694	66.2%	2473	74.3%	5167	69.8%
Была токсичность	1376	33.8%	857	25.7%	2233	30.2%
Суммарно пациентов	4070	100.0%	3330	100.0%	7400	100.0%

Для подтверждения независимости данного эффекта от изменения в составе применяемых химиопрепаратов, вошедших в проспективную выборку, собранную после внедрения прогностической модели, были дополнительно исследованы частоты тяжелой миелотоксичности после исключения из выборок всех курсов с хорошо переносимым режимом еженедельной монотерапии паклитакселом (подробнее в разделе 2.2) – результаты представлены в Таблица 43.

Активное использование режима монокимиотерапии паклитакселом – это наиболее значимое отличие массива данных проспективной выборки (2015-2017 гг) от массива данных до внедрения прогностического модуля (2011-2015 гг.).

Без учета курсов с хорошо переносимой монотерапией паклитакселом снижение количества пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью составило 5,9%: до внедрения – 33,9% ДИ[32,6%; 35,3%], после внедрения автоматизированной оценки риска – 28,0% ДИ[26,6%; 29,5%]. Снижение также является статистически значимым (критерий Хи-квадрат $\chi^2=33,471$, $p<0,001$).

Таблица 43. Количество пациентов с развившейся тяжелой миелотоксичностью до и после внедрения автоматизированной оценки риска – курсы лечения с монотерапией паклитакселом исключены.

Наличие хотя бы одного эпизода тяжелой миелотоксичности	Периоды исследования: до и после внедрения оценки риска				За весь период исследования 01.2011-05.2017	
	До внедрения 01.2011-04.2015		После внедрения 05.2015-05.2017			
	Колич. пациентов	% по столбцу	Колич. пациентов	Колич. пациентов	% по столбцу	% по столбцу
Не было	3098	66,1 %	2694	72,0 %	5514	67,9 %
Была токсичность	1591	33,9%	1049	28,0%	2605	32,1 %
Суммарно пациентов	4689	100 %	3743	100 %	8119	100 %

Столь близкие значения частоты тяжелых миелотоксических осложнений на проспективной выборке при расчете как с учетом курсов с монокимиотерапии паклитакселом – 27,3% ДИ[25,9%; 28,7%], так и с исключением этих курсов – 28,0% ДИ[26,6%; 29,5%], позволяют отклонить предположение о влиянии большей распространенности данного режима химиотерапии на долю тяжелых миелотоксических осложнений.

Проведенные сравнения частот развития тяжелых миелотоксических осложнений у пациентов позволяют отметить отсутствие разницы между ретроспективной и дополнительной выборками данных; а также снижение частоты миелотоксичности в проспективной выборке, как при попарном сравнении с другими выборками исследования, так и при сравнении с объединенным массивом данных до внедрения прогностической модели.

Заключение

Суммарный эффект химиотерапевтического лечения определяется балансом между противоопухолевой эффективностью и токсичностью терапии. Токсические осложнения, возникающие вследствие химиотерапии, снижают качество жизни пациента, приводят к нарушению намеченного режима противоопухолевой терапии, а в особо тяжелых случаях – могут иметь летальные последствия.

Токсическое действие на кроветворение является распространенным нежелательным эффектом химиотерапии, часто имеющим дозолимитирующий характер и ограничивающим возможности химиотерапевтического лечения. Прогнозирование возможных миелотоксических осложнений очередного курса химиотерапевтического лечения является важной задачей, решение которой позволило бы врачу онкологу принять меры по их профилактике или минимизации негативных эффектов посредством назначения препаратов сопроводительной терапии, учащенного мониторинга лабораторных показателей, своевременной коррекции схемы лечения или дозы химиотерапевтических препаратов.

Данная работа посвящена построению прогностической модели развития тяжелых миелотоксических эффектов (анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении), позволяющей предоставить прогноз в момент планирования каждого очередного курса системной химиотерапии солидных злокачественных новообразований у взрослых пациентов. Процесс лечения длительный: курсы терапии проводятся по определенным схемам, при неэффективности лечения или неконтролируемой токсичности текущая схема химиотерапии может быть заменена на альтернативную, по которой пациент будет получать дальнейшее лечение.

Для построения модели были проанализированы обезличенные (деперсонифицированные) данные о 14884 курсах химиотерапии, проведенных 3078 пациентам (1777 – женщины, 1301 - мужчины), получившим химиотерапевтическое лечение по поводу злокачественных новообразований в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» с января 2011 по январь 2014 года. Клинические и

лабораторные данные получены с помощью обезличенной (деперсонифицированной) выгрузки, осуществленной с помощью специально разработанных процедур и запросов на языке программирования PL/SQL СУБД Oracle, использующейся в МИС МО «Асклепиус», установленной в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ».

Порядка 50% курсов химиотерапии, записи о которых были обнаружены в МИС МО, не удалось включить в исследование из-за недостатка требуемых клинических и лабораторных данных, необходимых для проверки критериев включения, таких как уточненный диагноз или результаты гематологических исследований. Это создавало предпосылки для возможного смещения выборок (которые было сложно оценить из-за той же неполноты данных в не включённых в исследование наблюдениях), поэтому сплошной отбор курсов химиотерапии для каждой выборки исследования проводился до получения значительного количества наблюдений (несколько тысяч пациентов, десятки тысяч курсов ХТ). Также в исследование было добавлено промежуточное тестирование модели на дополнительной контрольной выборке до внедрения прогностической модели (помимо запланированной оценки на проспективной выборке после внедрения).

Для обеспечения универсальности полученных решающих правил в исследование включались пациенты с различными нозологиями солидных злокачественных новообразований, с кодами рубрик МКБ-10 из диапазона C00–C75. Для кодирования основных заболеваний пациентов в выборке были использованы 197 различных уточненных четырехзначных кодов подрубрик МКБ-10, представляющих 60 трехзначных рубрик из 69, существующих в диапазоне C00–C75 МКБ-10.

Среди диагнозов, по поводу которых проводилась химиотерапия, в выборке преобладают злокачественные новообразования молочной железы (у 20% пациентов), желудка (11%), ободочной кишки (9%), легких (9%), яичников (8%), прямой кишки (6%) и поджелудочной железы (4%).

Помимо развернутого клинического диагноза и описания проведенного лечения для включения пациента в исследование требовалось наличие в электронной медицинской карте результатов двух гематологических исследований: оценочного, выполненного не ранее чем за неделю до первого введения препаратов очередного курса лечения, и контрольного, проведенного в период со второго дня курса и до двух недель после его окончания, если следующий курс не начинался ранее.

Для объективной установки тяжелой миелотоксичности, развивавшейся у пациентов как нежелательный побочный эффект химиотерапии, был проведен сравнительный анализ существующих критериев оценки побочных эффектов и осложнений химиотерапевтического лечения из различных источников, в том числе от ВОЗ, NCI, ECOG, EORTC. Были выбраны границы значений гематологических показателей и степень их снижения, характеризующие состояние каждого из ростков кроветворения и соответствующие границы между второй (умеренной) и третьей (тяжелой) степенями выраженности токсических эффектов.

В результате, признак наличия тяжелой миелотоксичности устанавливался в следующих случаях: снижение концентрации гемоглобина в контрольном исследовании ниже 80 г/л, при снижении не менее, чем на 7,5 г/л (тяжелая анемия), уменьшение количества тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$, при снижении не менее, чем на $25 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая тромбоцитопения), нейтрофилов – менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ при снижении не менее, чем на $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая нейтропения), лейкоцитов – менее $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ при снижении не менее, чем на $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (тяжелая лейкопения).

Для того, чтобы предоставлять прогноз по каждому из курсов лечения, единицей наблюдения был выбран курс лечения, а не пациент. Несколько курсов (медиана – 3, интерквартильный размах – от 1 до 5) на одного пациента в обучающей выборке становились частично связанными наблюдениями, что могло привести к неверным оценкам предикторов в ходе регрессионного анализа, поэтому модели

строились на обучающей части ретроспективной выборки, сформированной двумя способами.

Подход «строго один курс на каждого пациента» предполагал устранение частично связанных наблюдений за счет случайного выбора ровно одного курса химиотерапии из нескольких, имеющихся у каждого пациента. Объем обучающий выборки был равен 3084 курсов по количеству пациентов в выборке и составлял только 21% (3084 курсов ХТ из 14884) от всего объема ретроспективной выборки, что ожидаемо негативно повлияло на прогностические качества полученных регрессионных функций.

Подход «несколько курсов на одного пациента» допускал наличие в обучающей выборке несколько курсов химиотерапии на одного пациента, ради увеличения ее объема более чем в 3 раза до 70% от всей ретроспективной выборки (10325 курсов ХТ из 14884). Это было особенно важно с учетом низкой распространенности тяжелых миелотоксических осложнений в разрезе отдельных курсов химиотерапии.

При проведении 100 статистических экспериментов с каждым способом разбиения ретроспективной выборки на обучающую и контрольную части подход «несколько курсов на одного пациента» показал значимо лучшие результаты для регрессионных функций по всем 4 видам миелотоксичности: площади под ROC-кривой были больше, а их разброс оказывался меньше за счет более качественного обучения модели.

Построение регрессионных функций велось только на обучающей выборке с помощью пошаговых методов включения, с порогом значимости $p=0,05$ для включения предиктора, после чего проводилась ручная модификация с помощью добавления или замены предикторов, отобранных алгоритмом, на переменные из тех же групп, описанных в главе 2.3. Для исключения возможности «переобучения» предикторы, имеющие выраженную корреляционную связь между собой, не включались одновременно в уравнение регрессии.

Все четыре регрессионные функции рассчитываются на сводном массиве из 30 прогностических факторов, известных на момент планирования очередного курса химиотерапии. Половина из общего числа входных переменных модели (15 из 30 предикторов) используется, как минимум, в двух регрессионных функциях.

Порядковый номер планируемого курса химиотерапии и запланированная курсовая доза этопозида оказались универсальными предикторами, вошедшими во все полученные в исследовании решающие правила со значениями p от 0,001 до 0,015. Предикторами, вошедшими в три регрессионные функции из четырех, оказались показатели гематологического исследования: количество лейкоцитов, уровень гематокрита и абсолютное количество лимфоцитов. Уровень значимости p для их включения во все модели не превышал 0,01.

Обращает на себя внимание отсутствие в качестве предикторов нозологических групп ЗНО, которые проверялись на возможность включения в каждую из четырех полученных регрессионных функций. Это позволяет говорить о получении нозонеспецифичной модели прогнозирования миелотоксичности при химиотерапии солидных злокачественных новообразований: несмотря на то, что вид злокачественного новообразования определяет весьма ограниченный набор режимов и схем химиотерапии, токсическое действие на кроветворные клетки костного мозга оказывают именно препараты и их дозы, использованные в конкретном курсе ХТ.

Еще на этапе составления литературного обзора, была сформирована гипотеза о возможности проведения моделирования с использованием узкого набора отдельных химиопрепаратов, вместо анализа множества их сочетаний (схем, режимов химиотерапии). Для декомпозиции 300 из 315 встреченных в первичных данных сочетаний химиопрепаратов оказалось достаточно 25 переменных, описывающих приведенные к площади поверхности тела пациента курсовые дозы каждого препарата (в виде его международного непатентованного наименования). Если препарат не назначался, то это отмечалось как нулевая курсовая доза.

После проведения регрессионного анализа в итоговый список предикторов модели были отобраны курсовые дозы 16 препаратов. В регрессионную функцию для прогноза токсической анемии вошло 4 препарата, тромбоцитопении – 5, лейкопении – 6, нейтропении – 9. В тоже время в модель не была включена ни одна из 12 распространенных в выборке схем химиотерапии, несмотря на то, что в них в том числе содержались препараты, ставшими предикторами. Это подтверждает предположение о возможности построения общих моделей токсичности, пригодных для прогнозирования осложнений химиотерапии с использованием ограниченного набора отдельных препаратов, вместо трудно выполнимого моделирования для каждой из существующих схем химиотерапии.

По результатам статистического моделирования было получено четыре регрессионных функции с хорошими прогностическими качествами. 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].

Для 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 составила 70,0% ДИ[67,1%; 72,8%], специфичность – 60,2% ДИ[59,9%; 60,4%], площадь под ROC-кривой – 0,698 ДИ[0,684; 0,712].

Так как проверка модифицированных предикторов и альтернативных методов для построения регрессионной функции для нейтропении не принесли значительного улучшения, то для оценки риска развития токсической нейтропении можно использовать оценку общей лейкопении. У взрослых пациентов нейтрофилы являются наиболее массовой фракцией лейкоцитов, и абсолютное количество нейтрофилов сильно коррелирует количеством лейкоцитов: ρ -Спирмена = 0,903 ($p < 0,001$); τ -b Кендалла = 0,738 ($p < 0,001$).

Разработанная модель прогноза общей токсической лейкопении из 13 предикторов показала хорошие результаты: чувствительность составила 80,9% ДИ[76,1%; 84,9%], специфичность – 70,0% ДИ[69,8%; 70,1%], площадь под ROC-кривой – 0,823 ДИ[0,802; 0,843].

Присутствие в обучающей выборке частично связанных наблюдений требовало дополнительного тестирования, чтобы убедиться в отсутствии негативного на корректность регрессионного анализа и его результатов. Для данного тестирования была использована дополнительная контрольная выборка (2224 пациентов, 9918 курсов ХТ), которая была накоплена за время разработки и алгоритмизации прогностической модели в течение 14 месяцев: с февраля 2014 года по апрель 2015 г.

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. Все четыре разработанные регрессионные функции, составляющие модель миелотоксичности, были алгоритмизированы и реализованы в программном средстве оценки риска тяжелых миелотоксических осложнений, которое было успешно встроено в АРМ врача-онколога в рамках МИС МО «Асклепиус», используемого в рутинной клинической практике отделения химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ» с мая 2015 года.

Прогноз миелотоксичности предоставлялся для всех планируемых в системе курсов химиотерапевтического лечения Отдельного протокола по профилактике миелотоксических осложнений данное исследование не предусматривало – после получения предупреждения о возможной тяжелой миелотоксичности при планировании очередного курса лечения врач-онколог самостоятельно принимал решение о дальнейших действиях: применении средств профилактики миелотоксичности, коррекции доз препаратов, отсрочке цикла для более полного восстановления пациента или более активным наблюдением за пациентом (например, с учащенным контролем гематологических показателей).

Через два года после внедрения автоматизированной оценки риска было произведено сравнение частоты развития тяжелых миелотоксических осложнений между периодами с января 2011 по апрель 2015 года (до внедрения) и с мая 2015 года по май 2017 года (после внедрения). С помощью z-критерия проведено численное сравнение показателей площадей под ROC-кривыми для регрессионных функций прогноза миелотоксических осложнений на ретроспективной и проспективной выборках было отмечено статистически незначимое снижение площади под ROC-кривыми (AUROC) на 2-3% для функций прогноза анемии (разность 0,019; $p=0,079$) и тромбоцитопении (разность 0,032; $p=0,107$), а также статистически значимые, но малые в абсолютном значении изменения показателей AUROC общей лейкопении (разность 0,053; $p=0,002$) и нейтропении (разность 0,023; $p=0,020$).

Для оценки эффекта от внедрения прогностической модели был осуществлен переход от отдельных осложнений в рамках конкретных курсов лечения (как было представлено в Таблица 20) к интегральному показателю – количеству пациентов, перенесших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности (любого из 4 видов) за период наблюдения, который был описан в главе 3.2. Было показано статистически значимое (критерий Хи-квадрат $\chi^2=45,641$, $p<0,001$) снижение количества пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой миелотоксичности за период их химиотерапевтического лечения в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» с 34% (1629 пациентов с токсичностью из 4793 до внедрения) до 27,3% (1104 из 4049 после внедрения оценки риска).

Было исследовано возможное влияние распространенности в проспективной выборке монокимиотерапии паклитакселом (наиболее значительное отличие от массива данных после внедрения). Частота тяжелых миелотоксических осложнений на проспективной выборке при расчете с учетом курсов монокимиотерапии паклитакселом составила 27,3% ДИ [25,9%; 28,7%], при расчете с исключением этих курсов – 28,0% ДИ[26,6%; 29,5%]. Близость полученных показателей позволяет отклонить предположение о влиянии

возросшей частоты использования данного режима химиотерапии на долю тяжелых миелотоксических осложнений. Однако, в общем случае, временная разнесенность и наличие других отличий между выборками исследования, не позволяют утверждать об их полной сравнимости между собой.

В работе было проведено значительное количество статистических тестов, однако множественные сравнения не являются критической проблемой исследования, поскольку для всех ключевых результатов нулевая гипотеза отклонялась с уровнем значимости $p \leq 0,001$.

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 $50 \cdot 10^9/\text{л}$, при снижении не менее, чем на $25 \cdot 10^9/\text{л}$;
- нейтропения: количество нейтрофилов меньше $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при снижении не менее, чем на $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
- общая лейкопения: количество лейкоцитов меньше $2,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при снижении не менее, чем на $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

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 составила 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 общей лейкопении использовалось 13 предикторов, чувствительность составила 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 предназначена для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при планировании очередного курса химиотерапевтического лечения пациентов с солидными злокачественными новообразованиями.

Данная прогностическая модель может использоваться врачом-онкологом для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений при планировании каждого очередного курса химиотерапевтического лечения для пациента со злокачественным новообразованием.

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 медицинской информационной системы и особенностями работы процедуры оценки риска из главы 3.7 данной работы.

С учетом наблюдаемой в выборках исследования распространенности миелотоксических осложнений и выбранном уровне чувствительности и специфичности для всех регрессионных функций показатель прогностической ценности отрицательного результата стремится к единице ($\text{ПЦОР} > 0,99$), 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 необходимости использовать прогностическую модель с другими задачами 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.

Для создания других реализаций прогностического алгоритма необходимо ознакомиться с итоговыми списками предикторов, использованных в разработанной модели.

Другие реализации прогностического алгоритма должны покрывать следующие функциональные требования для использования на территории Российской Федерации:

1. Интерфейс и результаты работы (человекочитаемые заключения с прогнозом миелотокисности) прогностического модуля должны быть представлены на русском языке.
2. Прогностический модуль не должен использовать персональные данные пациента (они не требуются для расчет прогноза).
3. Взаимодействие между пользователем, прогностическим модулем и основной МИС МО должно протоколироваться.

Рекомендуется избегать повторного ввода пользователем данных по всем 30 предикторам для процедур расчета – медицинская информационная система МО должна самостоятельно подгружать актуальные данные из ранее сохраненных медицинских записей пациента для отправки в прогностический модуль.

В случае необходимости проведения интеграции со сторонними лабораторными информационными системами следует использовать коды федерального справочника лабораторных исследований (ФСЛИ) [28] из реестра нормативно-справочной информации Минздрава РФ и/или международного кодификатора LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes) [125], таблица связей с которыми (так называемый «маппинг»), приведена в главе 3.7 данной работы.

Список использованных сокращений

ASCO – American Society of Clinical Oncology

AUROC – Area Under Receiver Operating Characteristic curve

CTC – Common Toxicity Criteria

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal Grow Factor Receptor

EORTC – European Organization for Research and Treatment Cancer

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – Food and Drug Administration

GCP – Good Clinical Practice

HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2

HLA – Human Leucocytes Antigen

ICH – The International Council on Harmonization of Technical Requirements for
Registration of Pharmaceuticals for Human Use

LOINC – Logical Observation Identifiers Names and Codes

JCOG – Japan Clinical Oncology Group

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

MASCC – Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MCH – Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC – Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCV – Mean Corpuscular Volume

MPV – Mean Platelet Volume

OR – Odds Ratio

P – Распространенность (Prevalence)

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

ROC – Receiver Operating Characteristic

RR – Relative Risk

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

RUSSCO – Russian Society of Clinical Oncology

PL/SQL – Procedural Language / Structured Query Language

Se – Чувствительность (Sensitivity)

Sp – Специфичность (Specificity)

TM – Trade Mark

TNM – Tumor, Nodus, Metastasis: classification of malignant tumors

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АРМ – Автоматизированное Рабочее Место

БД – База Данных

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

Г-КСФ

ГБУЗ – Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения

ДЗМ – Департамент Здравоохранения города Москвы

ДИ – Доверительный Интервал

ЖНВЛП – Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные

Препараты для медицинского применения

ЗНО – Злокачественные Новообразования

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

ЛПУ – Лечебно-Профилактическое Учреждение.

ГБУЗ «МГ ОБ №62 ДЗМ» – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»

МИС – Медицинская Информационная Система

МКБ-10 – Международная Классификация Болезней 10-го пересмотра

МКБ-О – Международная Классификация Болезней - Онкология

МНН – Международное Непатентованное Наименование

МО – Медицинская Организация

ПЦПР – Прогностическая Ценность Положительного Результата

ПЦОР – Прогностическая Ценность Отрицательного Результата

НСИ – Нормативно-Справочная Информация

СУБД – Система Управления Базами Данных

ФСЛИ – Федеральный Справочник Лабораторных Исследований

ХТ – Химиотерапия

ЭСП – Эритроцитопозз-Стимулирующие Препараты

Список литературы

1. Артамонова, Е.В. Дозо-интенсивные режимы введения паклитаксела в химиотерапии раннего и метастатического рака молочной железы / Е.В. Артамонова // Онкогинекология – 2014. – № 3. – С. 4-10.
2. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология: национальное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.Г. Кукес, В.К. Лепяхин, В.И. Петров. -Т. 1 – М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 964 с.
3. Боженко, В.К. Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии: дис. ... д-ра мед. наук.: 14.00.14 /Владимир Константинович Боженко / – Москва, 2004. – С. 230.
4. Бредер, В.В. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность Эпрекса (эпоэтин альфа) / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Фарматека – 2004. – Т. 18 (95). – С. 31-40.
5. Бычков, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого / М.Б. Бычков, С.Г. Багрова, Т.Н. Борисова, А.Е. Кузьминов, Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Чубенко // Злокачественные опухоли – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 30-34.
6. Бьюль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. / А. Бьюль, П. Цёфель. – Спб: ДиаСофтЮП, 2005. – 608.
7. Ваккер, В.А. Клинические испытания противоопухолевого препарата "Цисплацел" / В.А. Ваккер, Т.Л. Юркштович, П.М. Бычковский // Онкологический журнал – 2009. – Т. 3. № 4. – С. 85-89.
8. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. 2-е изд., доп. и перераб. – Москва: Медицина, 2007. – 1144.
9. Гележе, П.В. Современные критерии лучевой диагностики в оценке эффективности специального противоопухолевого лечения / П.В. Гележе, С.П. Морозов, Ю.Э. Мандельблат, Е.И. Либсон // Российский онкологический журнал – 2014. – № 3. – С. 39-46.
10. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1998. – 459.
11. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Герцептин(тм). / Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ: Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд Швейцария „, 2015. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1076234&t= (дата обращения: 02.05.2016).

12. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иресса(тм). / Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ: АстраЗенека ЮК Лимитед Великобритания, 2015. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=3069&t= (дата обращения: 03.05.2016).
13. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фторурацил-РОНЦ(тм). / Государственный реестр лекарственных средств Минздрава РФ: Научно-производственный филиал ФГБНУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина", 2016. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=139874&t= (дата обращения: 01.05.2016).
14. Гранов, Д.А. Новые возможности регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы / Д.А. Гранов, А.В. Павловский, П.Г. Таразов // Материалы конференции. X Российский онкологический конгресс. – 2006. – С. 29-31.
15. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). / А.М. Гржибовский // Экология человека – 2008. – № 6. – С. 58-68.
16. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и гос-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии – 2016. – Т. 8. № 4. – С. 36-45.
17. Даценко, П.В. Факторы риска гематологической токсичности и многопараметрический анализ показателей периферической крови при лимфоме Ходжкина (часть 2): модель гематологической токсичности / П.В. Даценко, П.Н. Подольский, Г.А. Панышин, В.М. Сотников, В.К. Боженко // Вестник РНЦРР Минздрава России, 2009. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v9/papers/datsenko2_v9.htm (дата обращения: 18.02.2018).
18. Брайерли, Д.Д. TNM Классификация злокачественных опухолей / Дж. Д. Брайерли и др.: пер. с англ. и научная ред. Е.А. Дубовой, К.А.Павловой,. 2-е изд. на русском языке. Перевод изд. TNM Classification of Malignant Tumours, 8-th ed. – М: Логосфера, 2018. – 344 с.
19. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национально руководство: в 2 т. / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. -Т. 1 – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
20. Жуков, Н.В. Практическое пособие по сопроводительной терапии в онкологии. / Н.В. Жуков. – Москва: Литтерра, 2008. – 44.

21. Зарубина, Т.В. Интегрированная электронная медицинская карта: состояние дел и перспективы / Т.В. Зарубина, С.Л. Швырев, В.Г. Соловьев, С.Е. Раузина, В.С. Родионов, О.В. Пензин, М.Ю. Сурин // Врач и информационные технологии – 2016. – № 2. – С. 35-44.
22. Зырянов, С.К. Организация и развитие службы фармаконадзора / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Фарматека – 2005. – Т. 16. – С. 72-78.
23. Иванов, С.М. Химиолучевая терапия рака пищевода / С.М. Иванов // Практическая онкология – 2008. – Т. 9. № 1. – С. 21-26.
24. Иванова, Ф.Г. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы / Ф.Г. Иванова, Т.Н. Николаева, В.А. Горбунова // Сибирский онкологический журнал – 2009. – Т. 5. – С. 56-59.
25. Копосов, П.В. Сопроводительная терапия цитостатического лечения системных заболеваний в педиатрии на модели солидных опухолей у детей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09. / Павел Валентинович Копосов / – Санкт-Петербург, 2009. – С. 236.
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2019. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/clin_recomend.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови" от 25.11.2002 / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2002.
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральный справочник лабораторных исследований. Справочник лабораторных тестов / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017-2019. URL: <https://nsi.rosminzdrav.ru/#!/refbook/1.2.643.5.1.13.13.11.1080> (дата обращения: 29.09.2019).
29. Моисеев, А.А. Роль фармакогенетики в индивидуализации противоопухолевой химиотерапии / А.А. Моисеев // Фарматека – 2013. – Т. 8. – С. 15-20.
30. Химиотерапевтическое отделение / Московская городская онкологическая больница № 62. URL: <https://mosgorzdrav.ru/mgob62> (дата обращения: 18.04.2019).
31. Орлова, Р.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях / Р.В. Орлова, О.А. Гладков, Н.В. Жуков, М.В. Копп, И.А. Королева, В.Б. Ларионова, и соавт. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO – 2017. – № 3, спецвыпуск 2. – С. 458-465.
32. Паклин, Н.Б. Бизнес-аналитика: от данных к знаниям (+CD): Учебное пособие / Н.Б. Паклин, В.И. Орешков. 2-е изд., испр. – СПб: Питер, 2013. – 704.

33. Пензин, О.В. Внедрение прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений при химиотерапевтическом лечении онкологических больных. / О.В. Пензин // Цифровое Здравоохранение. Труды XIX Международного конгресса «Информационные технологии в медицине» (Москва, 11—12 октября 2018) [электронное издание] – 2018. – – С. 21-23.
34. Пензин, О.В. Прогнозирование тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний на основе клинических и лабораторных данных / О.В. Пензин // Материалы всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Естественно-научные основы медико-биологических знаний" – 2017. – – С. 112-114.
35. Пензин, О.В. Прогнозирование тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний на основе клинических и лабораторных данных / О.В. Пензин, С.Л. Швырев, Т.В. Зарубина // Вестник новых медицинских технологий – 2016. – Т. 23. № 3. – С. 67–75.
36. Пензин, О.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии / О.В. Пензин, С.Л. Швырев, Т.В. Зарубина // Вестник новых медицинских технологий – 2019. – Т. 26. № 1. – С. 112-118.
37. Пензин, О.В. Использование кодификатора LOINC при построении прогностической модели для оценки риска токсических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения / О.В. Пензин, С.Л. Швырев, Т.В. Зарубина, В.В. Сагайдак // Врач и информационные технологии – 2013. – № 3. – С. 30-37.
38. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 512.
39. Петрова, Г.Д. Эффективность липэгфилграстима при нейтропении, индуцированной химиотерапией. / Г.Д. Петрова, Т.З. Чернявская, Н.В. Горбунова, В.Н. Кострыкина, В.А. Доронин, К.Н. Мелкова // Онкогематология – 2015. – № 10(4). – С. 38-43.
40. Поддубная, И.В. Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы) / И.В. Поддубная // Русский медицинский журнал – 1998. – Т. 10. – С. 621-627.
41. Проценко, С.А. Принципы индивидуализации лекарственной терапии злокачественных опухолей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12; 03.01.04. / Светлана Анатольевна Проценко / – СПб, 2012. – 46 с.

42. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312.
43. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова. – М: Медпрактика-М, 2006. – С. 508.
44. Савченко, В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови / В.Г. Савченко. – М: Практика, 2012. – С. 1056.
45. Сакаева, Д.Д. Оптимизация химиотерапии злокачественных опухолей (предупреждение и коррекция осложнений): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14. / Дина Дамировна Сакаева / – Уфа, 2004. – С. 296.
46. Сакаева, Д.Д. Способ прогнозирования токсической нейтропении при химиотерапии злокачественных опухолей / Д.Д. Сакаева, М.В. Танюкеквич // Вестник новых медицинских технологий – 2003. – № 3. – С. 60-61.
47. Снеговой, А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12. / Антон Владимирович Снеговой / – М., 2016. – С. 294.
48. Снеговой, А.В. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных / А.В. Снеговой, М. Аapro, И.С. Давиденко, И.Л. Давыдкин, И.А. Королева, В.Б. Ларионова, и. соавт. // Злокачественные опухоли – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 316-326.
49. Снеговой, А.В. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных / А.В. Снеговой, Л.М. Кагония, И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова, В.В. Лунин, Л.В. Манзюк // Злокачественные опухоли – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 342-349.
50. Сорокин, С.А. К вопросу валидации модели логистической регрессии в кредитном скоринге / С.А. Сорокин // Интернет-журнал «Науковедение», 2014. URL: <https://naukovedenie.ru/PDF/173EVN214.pdf> (дата обращения: 04.09.2019).
51. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков, М.В. Копп, И.А. Королева, С.Е. Малыгин, и соавт. // Злокачественные опухоли – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 99-115.
52. Строяковский, Д.Л. Эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора: дис. ... канд, мед, наук: 14.01.21. / Даниил Львович Строяковский / – Москва, 2010. – С. 104.
53. Торопова, И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21. / Инесса Юрьевна Торопова / – Москва, 2015. – С. 89.

54. Трякин, А.А. Индукционная химиотерапия метастатических герминогенных опухолей / А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин // Практическая онкология – 2006. – Т. 7. № 1. – С. 30-38.
55. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации. Смертность населения по основным классам и отдельным причинам смерти. / Федеральная служба государственной статистики, 2016. URL: http://www.rosstat.gov.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 22.06.2019).
56. Фритц, Э. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О), 3 издание, 1 пересмотр. / Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек, К. Шанмугаратнам, Л. Собин, Д.М. Паркин, Ш. Уилан.: пер. с англ. А.В. Филочкиной. под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова – СПб: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.
57. Хайкин, С. Нейронные сети: полный курс / С. Хайкин. 2-е изд / Пер. с англ. – М: Вильямс, 2006. – 1044.
58. Чиссов, В.И. Онкология: национальное руководство / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова – М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
59. Чиссов, В.И. Онкология : учебник с компакт-дискom / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
60. Шатохин, Ю.В. Цитостатическая болезнь / Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Л.И. Дятчина / Гематология: национальное руководство. под ред. О.А. Рукавицына – М: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 776 с.
61. Штевнина, Ю.И. Автоматизированная оценка качества жизни онкологических больных в ходе стационарного лечения и на постгоспитальном этапе: дис. ... канд. мед. наук: 03.01.09. / Юлия Ивановна Штевнина / – Москва, 2012.
62. Aapro, M.S. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. / M.S. Aapro, J. Bohlius, D. Cameron, e. al. // Eur J Cancer – 2011. – № 47(1). – С. 8-32.
63. Ahmadian, L. The role of standardized data and terminological systems in computerized clinical decision support systems: literature review and survey. / L. Ahmadian, M.v. Engen-Verheul, F. Bakhshi-Raiez, N. Peek, R. Cornet, N.F.d. Keizer // International journal of medical informatics – 2011. – № 80(2). – С. 81-93.
64. Altman, D.G. Statistics with Confidence / D.G. Altman, D. Machin, T.N. Bryant, M.J. Gardner. – UK: British Medical Journal Books, 2000. – 240.

65. Amstutz, D. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity / D. Amstutz, T.K. Froehlich, C.R. Largiadèr // *Pharmacogenomics* – 2011. – № 12(9). – C. 1321-1336.
66. Anand, I.S. Pathogenesis of edema in chronic anemia: studies of body water, sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones / I.S. Anand, Y. Chandrashckhar, R. Perrari // *Eur J Cancer* – 1993. – № 70. – C. 357–62.
67. Ashbury, F.D. A Canadian survey of cancer patients' experiences: Are their needs being met? / F.D. Ashbury, H. Findlay, B. Reynolds, e. al. // *J Pain Symptom Manage* – 1998. – № 16. – C. 298–306.
68. Barrett-Lee, P. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. / P. Barrett-Lee, H. Ludwig, G. Birgegard, et al. // *Oncology* – 2006. – № 70(1). – C. 34-48.
69. Berg, M.J.t. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. / M.J.T. Berg, P.M.v.d. Bemt, S. Shantakumar, et al. // *Drug Saf.* – 2011. – № 34(12). – C. 1151-60.
70. Birgegard, G. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European cancer anaemia survey. / G. Birgegard, P. Gascon, H. Ludwig // *Eur J Haematol* – 2006. – № 77 (5). – C. 378-86.
71. Blay, J.Y. A risk model for thrombocytopenia requiring platelet transfusion after cytotoxic chemotherapy. / J.Y. Blay, A.L. Cesne, C. Mermet, et al. // *Blood* – 1998. – № 92(2). – C. 405-10.
72. Bonadonna, G. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. / G. Bonadonna, A. Moliterni, M. Zambetti, M.G. Daidone, S. Pilotti, L. Gianni, P. Valagussa // *BMJ* – 2005. – № 330. – C. 217-23.
73. Bonadonna, G. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer / G. Bonadonna, P. Valagussa // *N Engl J Med* – 1981. – № 304. – C. 10-15.
74. Bonadonna, G. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. / G. Bonadonna, P. Valagussa, A. Moliterni, M. Zambetti, C. Brambilla // *N Engl J Med* – 1995. – № 332. – C. 901-6.
75. Bredal, I.S. Prognostic value of health-related quality-of-life parameters in early-stage breast cancer: an 8-year follow-up study / I.S. Bredal, L. Sandvik, R. Karesen, O. Ekeberg // *Psychooncology* – 2011. – № 20. – C. 1102-7.
76. Chen, K. Clinical predictive models for chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients: a validation study. / K. Chen, X. Zhang, H. Deng, e. al. // *PLoS ONE* – 2014. – T. 9. № 6. – C. e96413.

77. Clopper, C.J. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. / C.J. Clopper, E.S. Pearson // *Biometrika* – 1934. – № 26. – С. 404-413.
78. Coiffier, B. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey / B. Coiffier, J.P. Guastalla, E. Pujade-Lauraine, et al. // *Eur J Cancer* – 2001. – № 37. – С. 1617–23.
79. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995 – №31(5). – С. 1341-6.
80. Crawford, J. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. / J. Crawford, C. Caserta, F. Roila // *Ann Oncol.* – 2010. – № 21 (Supplement 5). – С. 248-51.
81. DeLong, E.R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operation characteristic curves: a nonparametric approach / E.R. DeLong, D.M. DeLong, D.L. Clarke-Pearson // *Biometrics* – 1988. – № 44(3). – С. 837-845.
82. ECOG Common toxicity criteria / Eastern Cooperative Oncology Group. URL: <http://www.ecog.org/general/ctc.pdf> (дата обращения: 09.05.2019).
83. Eisenhauer, E.A. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al. // *Eur J Cancer* – 2009. – № 45. – С. 228-247.
84. Elting, L.S. The bleeding risk index: a clinical prediction rule to guide the prophylactic use of platelet transfusions in patients with lymphoma or solid tumors. / L.S. Elting, C.G. Martin, D.J. Kurtin, et al. // *Cancer* – 2002. – Т. 94(12). – С. 3252-3262.
85. Falvella, F.S. DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. / F.S. Falvella, S. Cheli, A. Martinetti, et al. // *Br J Clin Pharmacol* – 2015. – № 80(3). – С. 581-8.
86. Fleiss, J.L. Statistical Methods for Rates and Proportions / J.L. Fleiss, B. Levin, M.C. Paik. Third Edition – New Jersey: John Wiley & Sons, 2003. – 760.
87. Geoffrois, L. Myelotoxicity due to chemotherapy in oncology practice / L. Geoffrois // *Rev Prat* – 2006. – № 56(18). – С. 2009-14.
88. Groopman, J.E. Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment / J.E. Groopman, L.M. Itri // *J Natl Cancer Inst* – 1999. – № 91. – С. 1616–34.
89. Hanley, J.A. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve / J.A. Hanley, B.J. McNeil // *Radiology* – 1982. – Т. 143. – С. 29-36.

90. Hanley, J.A. A Method of Comparing the Areas Under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases / J.A. Hanley, B.J. McNeil // *Radiology* – 1983. – Т. 148. № 3. – С. 839-43.
91. Heath Level 7 (HL 7) / Health Level Seven International Inc., 2019. URL: <http://www.hl7.org> (дата обращения: 23.08.2019).
92. Heston, T.F. Standardized Predictive Values / T.F. Heston // *Journal of magnetic resonance imaging* – 2014. – Т. 39. № 44(3). – С. 1338.
93. Hitron, A. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. / A. Hitron, D. Steinke, S. Sutphin, et al. // *J Oncol Pharm Pract.* – 2011. – № 17(4). – С. 312-9.
94. Hoskins, L.M. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. / L.M. Hoskins, R.M. Goldberg, P. Qu, J.G. Ibrahim, H.L. McLeod // *J Natl Cancer Inst* – 2007. – № 99(17). – С. 1290-5.
95. Hosmer, D.W. Applied Logistic Regression / D.W. Hosmer, S.A. Lemeshow, R.X. Sturdivant. Wiley, 2013. – 528.
96. Hu, Z.Y. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk / Z.Y. Hu, Q. Yu, Q. Pei, C. Guo // *Clin Cancer Res.* – 2010. – № 16(15). – С. 3832-3842.
97. Hughes, W.T. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: a statement by The Infectious Disease Society of America / W.T. Hughes, D. Armstrong, G.P. Bodey, et al. // *J Infect Dis.* – 1990. – № 161. – С. 381-400.
98. Leipzig, U. Prognostische Faktoren für Hämatotoxizität. Toxic risk calculator / Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie. Universität Leipzig. URL: <https://home.uni-leipzig.de/arndowski/htm.php> (дата обращения: 24.07.2019).
99. Khanbhai, M. The problem of anaemia in patients with colorectal cancer / M. Khanbhai, M. Shah, G. Cantanhede, S. Ilyas, T. Richards // *ISRN Hematol* – 2014. – Т. 2014. № 95. – С. 13-20.
100. Kleinbaum, D.G. Logistic Regression A Self-Learning Text / D.G. Kleinbaum, M. Klein. – New York: Springer, 2010. – 709.
101. Ludwig, H. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. / H. Ludwig, S.v. Belle, P. Barrett-Lee, et al. // *Eur J Cancer* – 2004. – № 40 (15). – С. 2293-306.
102. Ludwig, H. Prevalence and management of anemia in patients (pts) with hematologic malignancies (HMs) and solid tumors (STs): results from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS) [abstract]. / H. Ludwig, G. Birgegard, P. Barrett-Lee, et al. // *Blood* – 2002. – № 100. – С. 234a-5a.

103. Lugtenburg, P. Impact of age group on febrile neutropenia risk assessment and management in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP regimens. / P. Lugtenburg, A.S. Silvestre, F.G. Rossi, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2012. – № 12(5). – C. 297-305.
104. Lyman, G.H. Assessing patients' risk of febrile neutropenia is there a correlation between physician-assessed risk and model-predicted risk? / G.H. Lyman, D.C. Dale, J.C. Legg, E. Abella, P.K. Morrow, S. Whittaker, J. Crawford // Cancer Med – 2015. – T. 4(8). – C. 1153-60.
105. Lyman, G.H. Prospective validation of a risk model for first cycle neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy / G.H. Lyman, N.M. Kuderer, J. Crawford, et al. // J Clin. Oncol – 2006. – T. 24, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. № 18S. – C. 8561.
106. Lyman, G.H. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. / G.H. Lyman, N.M. Kuderer, J. Crawford, D.A. Wolff, E. Culakova, M.S. Poniewierski, D.C. Dale // Cancer – 2011. – T. 1;117(9). – C. 1917-27.
107. Lyman, G.H. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. / G.H. Lyman, C.H. Lyman, N.M. Kuderer, O. Agboola // The Oncologist – 2005. – № 10. – C. 427-37.
108. Macdougall, I.C. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS) / I.C. Macdougall, N. Casadevall, F. Locatelli, C. Combe, et al. // Nephrol Dial Transplant – 2015. – № 30. – C. 451-60.
109. Maione, P. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study / P. Maione, F. Perrone, C. Gallo, e. al. // J Clin Oncol. – 2005. – № 23. – C. 6865-72.
110. Marec-Berard, P. Risk model predictive of severe anemia requiring RBC transfusion after chemotherapy in pediatric solid tumor patients/ / P. Marec-Berard, J.Y. Blay, M. Schell, al. // J Clin Oncol. – 2003. – № 21(22). – C. 4235-8.
111. Miller, A. Reporting Results of Cancer Treatment / A. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, A. Winkler // Cancer – 1981. – T. 47. – C. 207-214.
112. Mosteller, R.D. Simplified calculation of body-surface area. / R.D. Mosteller // N Engl J Med – 1987. – № 317(17). – C. 1098.
113. MASCC Guidelines / Multinational Association for Supportive Care in Cancer™, 2016. URL: <https://mascc.memberclicks.net/guidelines> (дата обращения: 04.05.2019).
114. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v3.0 / National Cancer Institute, 2006. URL:

- http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf (дата обращения: 18.05.2019).
115. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.0 / National Cancer Institute, 2010. URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf (дата обращения: 18.05.2019).
 116. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5.0 / National Cancer Institute, 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (дата обращения: 24.09.2019).
 117. NCI Common Toxicity Criteria / National Cancer Institute, 1999. URL: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf (дата обращения: 18.05.2019).
 118. NCCN Guidelines version 1.2019 Management of Neutropenia / National Comprehensive Cancer Network, 2019. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf (дата обращения: 24.05.2019).
 119. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, P.P. Carbone // *Am J Clin Oncol* – 1982. – № 5(6). – С. 649-55.
 120. Paugh, S.W. Cancer pharmacogenomics / S.W. Paugh, G. Stocco, J.R. McCorkle, B. Diouf, K.R. Crews, W.E. Evans // *Clin Pharmacol Ther* – 2011. – № 90(6). – С. 461-466.
 121. Pfeil, A.M. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review / A.M. Pfeil, K. Allcott, R. Pettengell, G.v. Minckwitz, M. Schwenkglenks, Z. Szabo // *Support Care Cancer* – 2015. – № 23. – С. 3131-40.
 122. Pivot, X. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia / X. Pivot, E. Guardiola, M. Etienne, e. al. // *Eur J Cancer* – 2000. – № 36. – С. 852–57.
 123. Rajda, J. Semantic Interoperability of Health Risk Assessments. / J. Rajda, D.J. Vreeman, H.G. Wei // *American Medical Informatics Association Symposium Proc.* – 2011. – – С. 1134–1143.
 124. Ray-Coquard, I. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimens. The Elyse 1 Study Group. / I. Ray-Coquard, A.L. Cesne, M.T. Rubio, J Mermet et al. // *J Clin Oncol.* – 1999. – № 17. – С. 2840-6.
 125. Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC) / I. Regenstrief Institute, 2019. URL: <http://www.loinc.org> (дата обращения: 23.09.2019).

126. Salvarini, C. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. / C. Salvarini, B. Casali, D.S. D, e. al // Clin Exp Rheumatol – 2000. – № 9. – C. 2414-6.
127. Shibuya, M. Adverse drug reaction criteria of the Japan Society for Cancer Therapy / M. Shibuya // Gan To Kagaku Ryoho – 1997. – № 24(14). – C. 2036-41.
128. Simon, A.M. Fatigue in cancer patients / A.M. Simon, R. Zittoun // Curr Opin Oncol – 1999. – № 11. – C. 244-49.
129. Sparano, J.A. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. / J.A. Sparano, M. Wang, S. Martino, V. Jones, E.A. Perez, T. Saphner, A.C. Wolff, G.W. Sledge, W.C. Wood, N. Davidson // N Engl J Med – 2008. – № 358. – C. 1663-71.
130. Sparano, J.A. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. / J.A. Sparano, F. Zhao, S. Martino, J.A. Ligibel, E.A. Perez, T. Saphner, A.C.W.G.W. Sledge, W.C. Wood, N.E. Davidson // N Engl J Med – 2015. – № 33. – C. 2353-60.
131. Spivak, J.L. Anemia management in oncology and hematology / J.L. Spivak, P. Gascón, H. Ludwig // Oncologist – 2009. – № 1. – C. 43-56.
132. Stone, P. Fatigue in patients with cancer / P. Stone, M. Richards, J. Hardy // Eur J Cancer – 1998. – № 34. – C. 1670–76.
133. Tampellini, M. The role of hemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (ACC) patients / M. Tampellini, A. Saini, L. Alabiso, e. al. // Br J Cancer – 2006. – № 95. – C. 13-20.
134. MedDRA / The International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2016. URL: <http://www.ich.org/products/meddra.html> (дата обращения: 14.05.2019).
135. Vaupel, P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis / P. Vaupel // Oncologist – 2008. – № 3. – C. 21-26.
136. Wood, P.A. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome / P.A. Wood, W.J. Hrushesky // J Clin Invest – 1995. – № 95. – C. 1650-59.
137. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. / World Health Organization // WHO Offset publication – 1979. – № 48.
138. Ziepert, M. Prognostic factorsfor hematotoxicity of chemotherapy in aggressivenon-Hodgkin's lymphoma / M. Ziepert, R. Schmits, L. Trümper, at al. // Ann Oncol. – 2008. – T. v. 19(4). – C. p.752-62.