

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 06.12.2023

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Моделирование сценариев терапии больных множественной миеломой с помощью метода Монте-Карло

Лучинин А.С.¹, Семенова А.А.², Семочкин С.В.^{3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия

² ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Лучинин Александр Сергеевич, glove@mail.ru

Информацию о вкладе авторов:

Лучинин А.С.: разработка дизайна исследования, формулирование научных гипотез, сбор данных, анализ полученных данных.

Семенова А.А.: написание текста рукописи, обсуждение полученных результатов.

Семочкин С.В.: научное консультирование, формулирование научных гипотез

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о финансировании исследования: финансирования исследования не было.

Резюме

Цель исследования. Разработка информационно-справочной системы для врачей-гематологов по эффективному подбору терапии через моделирование и прогнозирование ответа на лечение в зависимости от клинического профиля пациента с множественной миеломой (ММ) на основании открытых научных данных.

Материалы и методы. Всего в анализ включили 142 терапевтических опций и 53152 пациента с ММ на основании 290 исследований, опубликованных в научной медицинской литературе в период с 2003 по 2023 годы. Для прогнозирования эффективности терапии применяли метод Монте-Карло, с помощью которого вычисляли вероятность очень хорошего частичного ответа или лучше в зависимости от характеристик клинического профиля пациента и терапевтической опции.

Результаты. Создано интерактивное онлайн приложение, которое позволяет прогнозировать ответ на лечение в зависимости от заданных условий и визуализировать результат в виде ранжирования терапевтических опций через интерфейс пользователя в реальном времени. Помимо характеристик, связанных с клиническим профилем пациента, которые учитываются при выборе терапии, имеется возможность выбора исследований по их типу и количеству включенных в них пациентов. Приложение М-БОТ доступно на сайте oncotriage.ru.

Заключение. Рекомендации по лечению, получаемые на основании моделирования методом Монте-Карло, согласуются с решениями врачей в реальной практике, но позволяют значительно расширить возможности, связанные с быстрым поиском достоверной научной информации. В будущем такой подход может стать основной системой поддержки принятия индивидуальных и коллегиальных врачебных решений, позволит прогнозировать эффективность многоэтапных стратегий лечения больных ММ с включением нескольких линий терапии, а также ее безопасность.

Ключевые слова: множественная миелома, лечение, система поддержки принятия врачебных решений, метод Монте-Карло.

Modeling multiple myeloma therapy scenarios using Monte Carlo simulation method.

Abstract

Aim. A study was conducted to develop an information system for hematologists to effectively select therapy via modeling and predicting treatment response based on the clinical profile of a patient with multiple myeloma (MM).

Materials & methods. A total of 142 therapeutic options and 53152 MM patients were included in the analysis based on 290 academic medical publications between 2003 and 2023. According to the patient's clinical profile and the therapeutic option, the Monte Carlo method was used to predict the efficacy of therapy by calculating the probability of a very good partial response or better.

Results. An interactive online application has been developed that predicts treatment response based on specified conditions and visualizes the results as a ranking of therapeutic options in real-time. Besides the patient's clinical profile, which is considered when selecting therapies, it is also possible to select trials based on their type and number of patients. The M-BOT application is available at oncotriage.ru.

Conclusion. Based on Monte Carlo simulation, treatment recommendations are consistent with physician decisions in real practice but allow us to significantly expand our possibilities for searching for reliable scientific information rapidly. As a result, this approach may become the primary tool for individual and collegial medical decision-making, as well as for predicting the effectiveness of multistage treatments for relapsed and refractory MM patients.

Keywords: multiple myeloma, treatment, clinical decision support system, Monte Carlo method.

Введение

Множественная миелома (ММ), за исключением наблюдений единичных клинических случаев, остается некурабельным онкологическим заболеванием. Одной из главных причин этого является резистентность к проводимой терапии, которая рано или поздно возникает у каждого пациента. У ряда больных в следствие ограниченной эффективности отдельных лекарственных препаратов и биологической гетерогенности опухоли и вовсе не удается достичь приемлемого ответа на лечение, что трактуется как первичная рефрактерность [1].

Текущие клинические рекомендации по лечению ММ не предполагают персонализированного подхода [2]. Несмотря на большое число изученных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ), в настоящее время не существует систем для персональной оценки риска, за которые ошибочно принимают

методы групповой риск-адаптированной стратификации больных [3]. Наиболее неопределенной и трудной остается ситуация с выбором терапии для пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной формой заболевания.

Современные принципы терапии больных ММ, которые включают в себя комбинирование лекарственных препаратов разных фармакологических групп, выполнение однократной или тандемной трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), применение консолидирующей и поддерживающей терапии, направлены на максимально возможную эрадикацию опухоли и достижение неопределяемой минимальной остаточной болезни. Например, комбинация бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (схема VRd) с последующей высокодозной химиотерапией и аутоТГСК является оптимальным выбором у пациентов в 1-й линии терапии, в том числе в группе высокого цитогенетического риска [4]. Замена бортезомиба новыми ингибиторами протеасом (карфилзомиб, иксазомиб) в триплетах с леналидомидом и дексаметазоном существенно улучшила результаты лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, в том числе с прогностически неблагоприятными цитогенетическими нарушениями, но не стала альтернативой 1-й линии терапии [5, 6]. Следует признать, что ни один из новых подходов не позволяет эффективно преодолевать неблагоприятный эффект сразу всех факторов высокого риска. Возможно существенный вклад в изменение парадигмы лечения больных ММ внесут прорывные технологии CAR T-клеточной терапии и биспецифических антител, но они находятся в стадии активного клинического исследования, имеют высокий риск токсичности и еще далеки от массового применения [7, 8].

Таким образом, терапия ММ остается плохо оптимизированной. Большое число доступных вариантов лечения затрудняет рациональный выбор наиболее подходящей опции для конкретного пациента. Рекомендации экспертных сообществ базируются на стратификации пациентов на основе отдельных клинических и биологических характеристик, таких как возраст, возможность выполнения аутоТГСК, цитогенетические нарушения и резистентность к предшествующему лечению [9]. Более точное деление пациентов на таргетные группы по результатам, например геномного секвенирования, не разработано [2]. Таким образом, под достаточно общие критерии выбора терапии попадает большое число различных опций, между которыми никогда не было и скорее всего не будет сравнительных рандомизированных исследований. Следует особо отметить, что результаты применения одних и тех же схем лечения в разных публикациях могут отличаться. Также весьма показательно, что данные реальной клинической практики, как правило, уступают результатам проспективных исследований [10]. Гипотетическая причина этого заключается в гетерогенности популяции больных с ММ и случайном характере выборки пациентов.

В качестве перспективного решения описанной проблемы видится создание прогностических моделей, основанных на систематическом обзоре результатов как клинических исследований, так и данных реальной клинической практики. Применение современных методов статистического анализа и моделирования позволяет прогнозировать эффективность терапии больных ММ в зависимости от их клинического профиля на разных этапах течения болезни.

Целью настоящей работы – информационно-справочной системы для врачей-гематологов по эффективному подбору терапии через моделирование и прогнозирование ответа на лечение в зависимости от клинического профиля пациента с ММ на основании открытых научных данных.

Материалы и методы

Данные о терапевтических опциях и их эффективности при лечении больных ММ получены из научных медицинских публикаций, индексированных в национальной медицинской библиотеке США MEDLINE. Также использовались материалы конференций American Society of Clinical Oncology (ASCO) и American Society of Hematology (ASH). Информация собиралась при поддержке онлайн сервиса oncotriage.ru – информационно-аналитической и образовательной системы для врачей-гематологов. На сайте аккумулируется информация о методах лечения различных онкогематологических заболеваний с референтными ссылками, что автоматизирует многие рутинные этапы систематического обзора литературы.

Критериями поиска являлись диагноз ММ, рандомизированные (RCT) и не рандомизированные (nRCT) клинические исследования, а также данные реальной клинической практики (RWD) с января 2003 по август 2023 года, в которых сообщалось об эффективности разных методов терапии больных ММ в виде частоты очень хорошего частичного ответа или выше (OxЧР+). Из найденных публикаций вручную извлечена информация, необходимая для анализа: название схемы лечения (аббревиатура и полное), число пациентов, тип исследования, значение OxЧР+ в процентах. Терапевтические опции размечались согласно показаниям для их применения: линия терапии (1-я, 2-я, 3-я и выше), риск ММ (высокий или стандартный), наличие t(11;14) (для учета показаний к терапии венетоклаксом), возможность проведения аутоТГСК, общее функциональное состояние пациентов («хрупкость»), возможность применения при значимой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 40 мл/мин/1,73м²), рефрактерность или непереносимость бортезомиба, леналидомида и анти-CD38 моноклональных антител. Всего в анализ включили 142 терапевтических опций и 52786 пациента с ММ на основании 289 исследований, из них RCT – 80, nRCT – 122, RWD – 87.

Для прогнозирования эффективности терапии применяли моделирование по методу Монте-Карло. Суть метода заключается в описании изучаемого процесса математической моделью с использованием генератора случайных величин. Модель многократно воспроизводится, вычисляя вероятностные характеристики рассматриваемого процесса [11]. Данный способ применили для расчета априорных вероятностей (частот) OxЧР+ с использованием собранной базы данных медицинских публикаций. Выполнили последовательное моделирование вероятности OxЧР+ на случайных выборках, полученных методом ресэмплинга. Всего для каждой из схем лечения создавалось 1000 моделей. Генерация случайных выборок проводилась из числа пациентов, изначально включенных в каждое исследование. При моделировании первичная заданная вероятность OxЧР+ соответствовала извлеченной из референтного источника. За интервал неопределенности OxЧР+ принимались значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилю, что соответствовало 95% всех симулированных ответов на терапию. За итоговый ответ на лечение – значение, соответствующее 50 перцентилю (медиане).

Чтобы создать критерий ранжирования, учитывающий ширину доверительного интервала (ДИ) для каждого варианта лечения, использовали условную меру (ранг), которая «наказывает» за широкие интервалы неопределенности при небольшом размере выборки пациентов в исследовании. Ранг вычисляли по формуле $P \times k - (\theta_{\max} - \theta_{\min})$, где: $\theta_{\max} - \theta_{\min}$ – разница между максимальной и минимальной границами 95%ДИ; P – вероятность OxЧР+; k – параметр настройки, который определяет вес, придаваемый прогнозируемому значению OxЧР+, по умолчанию = 2. Параметр настройки k можно отрегулировать, чтобы придать больший или меньший вес расчетному значению OxЧР+.

Принцип выбора схем лечения в рекомендательной системе базируется на их ранжировании по расчетной вероятности достижения OxЧР+. Простое использование абсолютного показателя частоты OxЧР+ является недопустимым в связи с тем, что в разных исследованиях он получен на различных по размеру выборках (от 9 до 1326, медиана – 80 пациентов). Кроме того, для одной и той же терапевтической опции значения частоты OxЧР+ могут существенно колебаться.

Оценка методологического уровня каждого из включенных исследований путем изучения рисков систематических ошибок (риски смещения или риски предвзятости), которая используется в метаанализах, не проводилась. Тем не менее, в созданном интерактивном веб-приложении предусмотрен функционал фильтрации исследований по их виду (RCT / nRCT / RWD) и количеству включенных пациентов для настройки и контроля доказательного уровня рекомендаций.

В рамках допущения транзитивности, что любой из пациентов с равной вероятностью мог стать участником любого из исследований, делалось допущение, что вероятность достижения OxЧР+ связана только с клиническим профилем пациента и видом проводимой терапии и не зависит от других факторов (например, страны и календарного периода лечения больного). Результаты лечения, полученные в ходе различных клинических исследований, являются независимыми друг от друга событиями. Кроме этого, так как абсолютное большинство клинических исследований использовали схожие формальные

критерии включения и исключения для рекрутинга больных, считалось, что цитогенетические или молекулярно-генетические нарушения, связанные с высоким риском течения ММ, распределяются среди больных ММ случайно в соответствии с априорными вероятностями их встречаемости в популяции. Только в девяти исследованиях критерием включения являлся высокий цитогенетический риск больных с ММ, который мог повлиять на частоту ОхЧР+, что учитывали в качестве условия выбора схемы лечения в создаваемой информационно-справочной системе [12–16]. Такое же допущение правомерно в отношении возрастного распределения и стадии заболевания по любой из существующих классификаций.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.2; <https://www.R-project.org>) и RStudio. Разработка онлайн приложения выполнена с помощью библиотеки Shiny, которая позволяет создавать интерактивные веб-приложения непосредственно с помощью языка программирования R.

Результаты

Мы выполнили 1000 симуляций вероятности достижения ОхЧР+ для каждой из терапевтических опций с целью получения вероятностного распределения ожидаемых показателей ответа в популяции пациентов с заданным клиническим профилем. Примеры моделей для разных категорий пациентов с расчетом 95%ДИ представлены на рисунках 1 и 2. Результаты, показанные на диаграммах, отображают диапазон и центральную тенденцию вероятной частоты ответа. Например, для схемы Dara-VMP в 1 линии терапии частота ОхЧР+ в 95% случаев будет варьировать примерно от 66% до 76% (рисунок 1). Этот анализ дает реалистичную оценку ожидаемого эффекта лечения при использовании конкретной терапевтической опции для пациентов в 1 линии терапии, кто не является кандидатом для проведения аутоТГСК.

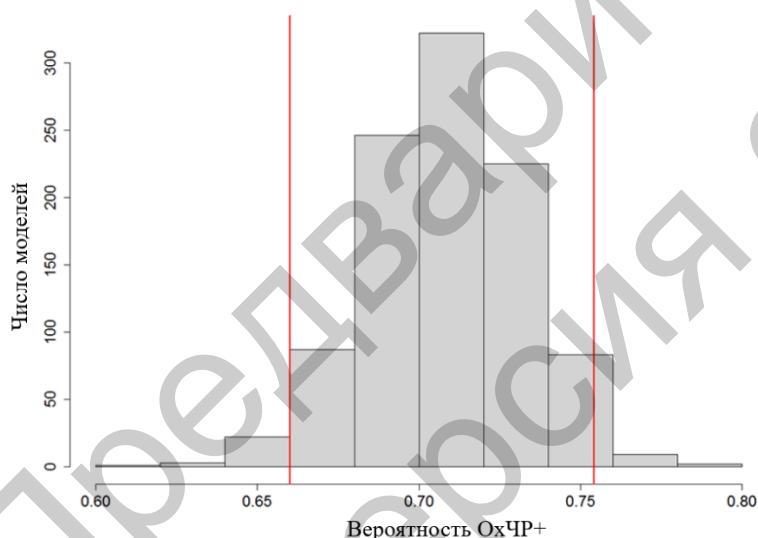


Рисунок 1 – Пример моделирования по методу Монте-Карло для расчета вероятности ОхЧР+ при лечении пациентов с ММ по схеме даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон (Dara-VMP) в 1 линии терапии (350 пациентов, 1000 моделей). Красными линиями показан 95%ДИ.

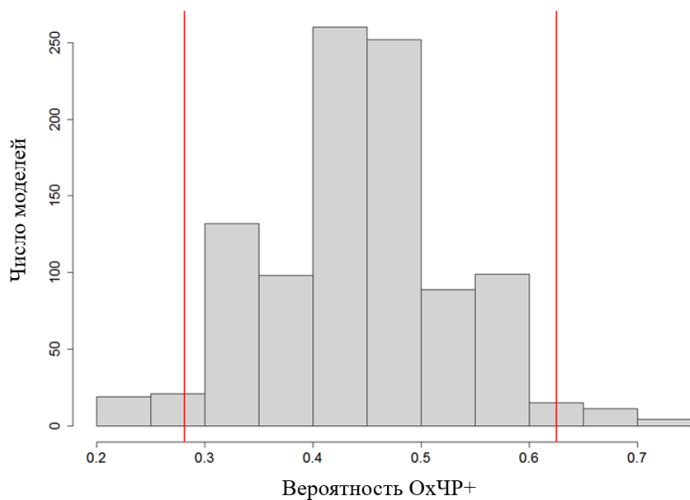
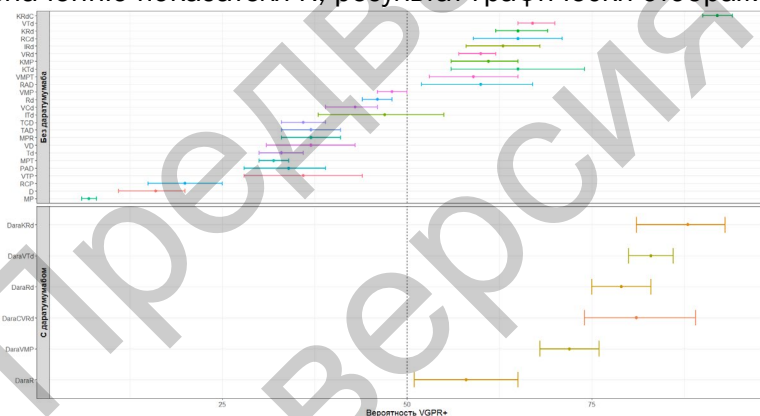


Рисунок 2 – Пример моделирования по методу Монте-Карло для расчета вероятности ОхЧР+ при лечении пациентов с рефрактерной/рецидивирующей ММ (3+ линия терапии) по схеме даратумумаб + циклофосфамид + цисплатин + этопозид (Dara-DCEP) (32 пациента, 1000 симуляций). Красными линиями показан 95%ДИ.

Согласно результатам моделирования величина интервала неопределенности увеличивается обратно пропорционально размеру изначальной выборки. При выборке в 350 пациентов 95%ДИ составил от 66 до 76% (размах – 10%), при выборке 32 пациента – от 28 до 62,5% (размах – 34,5%). Чем больше интервал неопределенности, тем выше вероятность, что частота ответа на лечение в реальной клинической практике не будет соответствовать опубликованным результатам. Это является важным фактором в принятии решения о выборе метода лечения, наряду с вероятной частотой ответа на данную терапию.

Выполнили моделирование сценариев ответа на 1 линию терапии для каждой терапевтической опции на примере исследований с числом пациентов 100 и более для условного пациента с впервые диагностированной ММ. Схемы лечения ранжировали по значению показателя R, результат графически отображен на рисунке 3.



Примечание: К – карфилзомиб, R – леналидомид, d(D) – дексаметазон, С – циклофосфамид, V – бортезомиб, Т – талидомид, I – иксазомиб, М – мелфалан, Р – преднизолон, А – доксорубицин, Dara - Даратумумаб

Рисунок 3 – Моделирование по методу Монте-Карло для расчета вероятности ОхЧР+ при лечении пациентов с впервые диагностированной ММ в зависимости от наличия в составе схем терапии даратумумаба с ранжированием по прогнозируемой эффективности.

По результатам моделирования можно утверждать, что терапевтические опции с включением даратумумаба в целом превосходят схемы терапии без включения анти CD38-моноклональных антител по эффективности в 1 линии терапии больных ММ, прогнозируемая частота ОхЧР+ у всех схем лечения выше 50%.

Таким образом, описанный метод позволяет рассчитывать и выбирать наиболее эффективную стратегию лечения на протяжении нескольких этапов лечения больного с ММ

в условиях его меняющегося клинического профиля. Для практического использования создали интерактивное онлайн приложение, которое позволяет прогнозировать ответ на лечение в зависимости от заданных условий и визуализировать результат в виде ранжирования терапевтических опций через интерфейс пользователя в реальном времени (Рисунки 4, 5, 6). Помимо характеристик, связанных с клиническим профилем пациента, в приложении имеется возможность выбора исследований по их типу и количеству включенных в них пациентов. Приложение М-БОТ доступно на сайте oncotriage.ru.

Далее показан принцип работы приложения на примере реального клинического случая. Пациентка 57 лет, множественная миелома IgG вариант, IIIA стадия по классификации Durie-Salmon, стандартный цитогенетический риск, кандидат на аутоТГСК. Пациентка получила лечение согласно стандартной рутинной практики гематологического центра. Рекомендации приложения М-БОТ приведены с целью их сравнения с проведенной терапией. Дополнительными фильтрами для отображаемого результата являлись присутствие схемы лечения в рекомендациях Минздрава РФ, а также наличие подтверждающего рандомизированного клинического исследования.

Пациентке проведена 1 линия терапии индукции по схеме бортезомиб + доксорубин + дексаметазон (PAD) – 4 цикла (Рисунок 4, вариант №5 рекомендаций), достигнут ОхЧР, тест иммунофиксации не выполнялся. На этапе консолидации выполнена тандемная аутоТГСК с режимом кондиционирования мелфалан 200 мг/м². Далее в течение 1 года пациентка получала поддерживающую терапию бортезомибом. Таким образом, рекомендации системы М-БОТ по выбору 1-й линии терапии не только соответствовали реальной клинической практике, но и предлагали более эффективные варианты лечения в рамках клинических рекомендаций Минздрава (Рисунок 4).

The screenshot displays the 'Заполните профиль пациента' (Fill in patient profile) section on the left and 'Мои рекомендации по лечению:' (My treatment recommendations) on the right. The patient profile includes fields for 'Высокий риск' (High risk), 'Хрупкость' (Fragility), and 'Кандидат на аутоТГСК' (Candidate for autologous stem cell transplant), all marked as 'НЕТ' (No). Under 'Выберите линию терапии:' (Select line of therapy), '1' is selected. The 'Рефрактерность | Непереносимость | Недоступность:' (Resistance | Intolerance | Availability) section shows various treatment options like 'Бортезомиб', 'Леналидомид', and 'Исавонимб' with 'НЕТ' status. The 'Мои рекомендации по лечению:' section lists several treatment regimens (e.g., 'Индукция ремиссии: Бортезомиб + Доксорубин + Дексаметазон') with associated probabilities and evidence levels. A search bar at the bottom allows filtering by study type (RCT, CT, RWE) and a 'Найти лечение' (Find treatment) button is present.

Рисунок 4 – Интерфейс онлайн приложения М-БОТ. Профиль пациента и рекомендации по 1 линии терапии.

Спустя 4 года выявили прогрессивное заболевание в виде увеличения уровня М-протеина до 26 г/л. Большая оставалась соматической сохранной, не было новых симптомов и аномалий высокого цитогенетического риска. Диагностировали поздний рецидив заболевания без признаков рефрактерности к предыдущему лечению. При планировании 2 линии терапии учитывали, что пациентка не является кандидатом на аутоТГСК «спасения».

This screenshot shows the same application interface as Figure 4, but with updated patient information. The 'Кандидат на аутоТГСК' field is now marked 'НЕТ'. The 'Мои рекомендации по лечению:' section lists different treatment regimens, such as 'Индукция ремиссии: Даратумумаб + Бортезомиб + Дексаметазон' and 'Индукция ремиссии: Карфилизумаб + Дексаметазон', with their respective probabilities and evidence levels. The 'ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ' (Supportive therapy) section now includes a note: 'Рекомендуется продолжение таргетной терапии до прогрессии или непереносимости. В случае непереносимости токсичности, связанной с одним препаратом, остальные неоплавленные таргетные препараты следует применять через 1 год, до момента, когда информация вы сможете найти на oncotriage.ru.' The search and filter options at the bottom remain the same.

Рисунок 5 – Интерфейс онлайн приложения М-БОТ. Профиль пациента и рекомендации по 2 линии терапии.

В качестве 2 линии лечения назначили терапию по схеме Иксазомиб + Леналидомид + Дексаметазон (Рисунок 5, вариант №4 рекомендаций), проведено 6 циклов, достигнут частичный ответ. Продолжено наблюдение без поддерживающей терапии. Согласно приложению М-БОТ, назначенная терапия присутствует в числе рекомендованных опций, но не является самой оптимальной.

Через год диагностировали очередное прогрессирование заболевания (М-протеин 24 г/л, увеличение числа литических очагов в костях по данным компьютерной томографии), отсутствие цитогенетических нарушений высокого риска.

The screenshot displays the 'Заполните профиль пациента' (Fill out patient profile) section on the left and 'Мои рекомендации по лечению:' (My treatment recommendations) on the right. The profile section includes fields for 'Высокий риск' (High risk), 'Хрупкость' (Fragility), and 'Кандидат на аутоТТСК' (Candidate for autologous stem cell transplant), all set to 'НЕТ' (No). It also shows 'Выберите линию терапии:' (Select line of therapy) with options 1, 2, and 3+; 'Рефрактерность | Непереносимость | Недоступность:' (Refractoriness | Intolerance | Unavailability) with various drug options like Бортезомиб, Иксазомиб, and others; and a 'Схема лечения есть в клинических рекомендациях Минздрава РФ' (Treatment scheme is in clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation) checkbox. The recommendations section lists five options (Variant 1 to 5) with details on ORR rates, median PFS, and progression-free survival probabilities.

Рисунок 6 – Интерфейс онлайн приложения М-БОТ. Профиль пациента при выборе 3 линии терапии. Выбор новой линии терапии осуществляли с учетом терапевтических опций, отсутствующих в клинических рекомендациях Минздрава РФ и без леналидомида, из-за его предыдущего назначения.

Пациентка приняла участие в клиническом исследовании с назначением терапии по схеме Изатуксимаб + Карфилзомиб + Дексаметазон (Рисунок 6, вариант №1 рекомендаций). В течение 5 циклов терапии достигнут полный ответ на лечение, карфилзомиб отменили через 3 цикла лечения из-за кардиологической токсичности (нарушение сердечного ритма), дексаметазон – через 19 циклов (нарушение толерантности к глюкозе, прогрессирование артериальной гипертензии). Пациентка продолжает получать монотерапию изатуксимабом в течение 72 циклов (5 лет), сохраняя полный ответ на лечение в отсутствие тяжелых нежелательных явлений.

Таким образом, рекомендации приложения М-БОТ, которые базируются на вышеописанном методе, соответствуют решениям, принимаемым в реальной клинической практике, и могут помочь врачу-гематологу сделать более оптимальный выбор с учетом многообразия существующих терапевтических опций. Продемонстрированный клинический случай экстраполируется на других пациентов и не является предвзятым ввиду общедоступности приложения М-БОТ для независимого тестирования.

Обсуждение

Актуальными задачами современной онкогематологии является разработка персонализированного и риск-адаптированного подходов в лечении заболеваний. Адаптированная к риску терапия означает использование различных подходов к лечению в зависимости от профиля риска пациента, который, как правило, не является строго индивидуальным. Тем не менее этот подход все чаще используется при лечении ММ, поскольку позволяет подобрать (стратифицировать) лечение с учетом некоторых характеристик пациента, отличающих его от общей популяции. Персонализированный же подход основан на индивидуальных генетических особенностях больных и ассоциирован с прецизионной терапией, которая при ММ пока не разработана.

Существует несколько факторов, которые учитываются при определении подходящей терапии с учетом риска для пациента с ММ. Они могут включать возраст, общее состояние здоровья, а также цитогенетические характеристики опухоли. Например,

пациенты с высоким цитогенетическим риском могут с большей вероятностью получить пользу от более интенсивных методов лечения, таких как тандемная аутоТГСК, в то время как пациенты с низким риском – подходить для менее агрессивной терапии при сохранении удовлетворительных результатов лечения [17].

Помимо учета профиля риска пациента, лечащий врач также принимает во внимание предпочтения пациента и потенциальные побочные эффекты лечения. Цель адаптированной к риску терапии – достичь наилучшего возможного результата для пациента, сведя к минимуму риск неблагоприятных последствий. В целом, терапия с учетом риска является важным терапевтическим подходом, поскольку позволяет стратифицировать и оптимизировать лечение больных ММ.

Выбор наиболее эффективного варианта терапии ММ может быть сложным процессом, а оптимальное решение может зависеть от целого ряда факторов. Одной из основных проблем при выборе наиболее эффективного варианта терапии ММ является большое количество переменных, которые необходимо принимать во внимание, а также крайне широкое разнообразие терапевтических опций. Еще одной проблемой при выборе наиболее эффективного варианта терапии ММ является отсутствие строгого консенсуса относительно оптимальной опции при том или ином клиническом профиле больного. В разных клинических руководствах рекомендации могут отличаться друг от друга.

В проведенном исследовании предложено решение по выбору оптимальной схемы лечения больного с ММ на этапе индукции ремиссии с учетом его клинического профиля. Критерием выбора являются условия применения той или иной схемы лечения и результаты их сравнительной эффективности по критерию ОхЧР+, которые опубликованы в научной медицинской литературе по данным клинических исследований и реальной клинической практики. Для этой цели применили алгоритм моделирования Монте-Карло. Моделирование Монте-Карло – статистический метод, который предполагает использование случайной выборки и компьютерного моделирования для анализа и прогнозирования результатов работы сложных систем. В медицине моделирование Монте-Карло может использоваться для оценки широкого спектра приложений, включая принятие клинических решений, планирование лечения и оценку рисков. Одно из распространенных применений симуляции Монте-Карло в медицине – оценка вариантов лечения. Например, моделирование Монте-Карло может использоваться для сравнения относительной эффективности различных подходов к лечению или для определения вероятности определенных исходов на основе различных схем лечения. Исследования в данной области в отношении ММ в мире практически отсутствуют.

Современные подходы риск-адаптированной терапии ММ не совершенны из-за того, что пациент представляет собой сложную модель с большим числом характеристик, а также из-за крайне гетерогенной терапии. Одним из решений может стать поиск закономерностей между разнообразием терапевтического арсенала, доступного для лечения больных ММ с различными клинико-лабораторными профилями самих пациентов. В этом контексте большое значение приобретает сбор больших регистров данных в условиях реальной клинической практики, применение продвинутых методов статистического анализа и машинного обучения (МО). Многочисленные профили экспрессии генов также оказались полезными для выявления новых групп высокого риска, но эти модели являются малоприменимыми в рутинной клинической практике, и их применение, как правило, ограничивается клиническими исследованиями [18, 19]. В научной литературе существуют немногочисленные публикации исследований, использующие указанные выше принципы. Стратегия персонализированной терапии на основе данных реальной клинической практики применялась в ходе исследования Relating Clinical Outcomes in Multiple Myeloma to Personal Assessment of Genetic Profile (CoMMpass) [20]. Базируясь на клинических, статистических и генетических данных, полученных в ходе исследования, ученые создали модель МО с целью персонализации прогнозов ОВ и выбора оптимальной комбинированной терапии ММ. Качество прогноза ответа на лечение, полученного с помощью этой модели, не зависело от возраста пациентов, проведения аутоТГСК и группы цитогенетического риска. Модель построили с использованием алгоритма «случайного леса» с включением 50 различных параметров (возраст пациента, стадия ISS, сывороточный бета-2-микроглобулин, вид терапии первой линии и экспрессия 46 генов). Эффективность прогноза ОВ на обучающей и валидационной выборке оказалась

довольно хорошей (с-индексы 0,818 и 0,780). В ретроспективном анализе модель позволила выделить пациентов, которые получили наилучшую комбинацию лекарственных препаратов в зависимости от профиля экспрессии генов, что значительно снижало вероятность их смерти. Тенденция сохранялась у пациентов с высоким риском по данным цитогенетического анализа.

Интерес к применению современных технологий, включая искусственный интеллект, для персонального прогноза ответа на лечение или резистентности к терапии в последние годы только усиливается [21]. Так, фармацевтическая компания Янссен (подразделение компании Джонсон и Джонсон) создала собственное решение для врачей-гематологов «Анализ эффективности лечения множественной миеломы», которое в виде веб-приложения представлено для врачей на сайте компании janssenmedicalcloud.ru. Цель проекта – предоставить специалистам в области гематологии доступ к доказательным данным эффективности различных режимов лечения для разнообразных групп пациентов, определяемых комбинацией клинически значимых входных параметров. В основе решения лежат технологии МО и анализ опубликованных данных о результатах клинических исследований. Данные реальной клинической практики получены из базы данных Multiple Myeloma European Therapy Monitor Platform, которая содержит ретроспективные анонимные данные 6074 пациентов (и 16690 совокупных линий терапии) в восьми европейских странах (Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции и Великобритании) за период с января 2016 года по февраль 2019 года (включая ретроспективные данные пациентов с момента постановки диагноза). Из пула, состоящего из более 300 прогностических признаков, которые были выявлены в результате анализа базы данных, для окончательного моделирования были выбраны следующие характеристики: возраст на момент начала терапии, линия терапии, время с момента постановки диагноза, ECOG статус, цитогенетический риск, возможность проведения аутоТГСК, показатель времени до назначения новой терапии, режим терапии. Модели построены отдельно для пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, и для пациентов с рецидивом или рефрактерностью. Использовали несколько методов МО («случайный лес», «градиентный бустинг» и «глубокое обучение»). Окончательную модель выбрали на основе кросс-валидированного с-индекса, который равнялся 0,745. С помощью выбранной модели были сгенерированы показатели выживаемости для более чем 400 тыс. комбинаций признаков и средний показатель соотношения рисков рассчитали для всех режимов по сравнению с базовым – схемой леналидомид-дексаметазон. Сведения о сравнительной эффективности режимов терапии взяли из исследований, опубликованных в 2014–2019 гг. Для выбора наиболее эффективной схемы лечения может использоваться метод мультиномиального сетевого метаанализа с использованием показателей отношения рисков [22].

В нашем исследовании в качестве альтернативного подхода разработано приложение М-БОТ, позволяющее ранжировать терапевтические опции в зависимости от их эффективности, подтвержденной результатами научных исследований, и клинического профиля пациента. Преимуществами решения является отсутствие предвзятости получаемых результатов, учет особенностей профиля пациента, которые используются в рутинной клинической практике, а также постоянно обновляемая база медицинских публикаций.

Заключение

Создано уникальное в своем роде интерактивное онлайн приложение и обновляемая база данных с результатами опубликованных научных исследований и реферальными ссылками, при помощи которого врач-гематолог может производить подбор терапии для пациентов с ММ. Рекомендации по лечению, получаемые на основании моделирования методом Монте-Карло, согласуются с решениями врачей в реальной практике, но позволяют значительно расширить возможности, связанные с быстрым поиском достоверной научной информации. В будущем такой подход может стать основной системой поддержки принятия индивидуальных и коллегиальных врачебных решений, позволит прогнозировать эффективность многоэтапных стратегий лечения больных ММ с включением нескольких линий терапии, а также ее безопасность. Кроме того, предложенное решение может использоваться экспертными группами для разработки новых клинических рекомендаций по лечению ММ.

Литература

1. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011; 117(18): 4691–4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487.
2. Andreozi F, Dragani M, Quivoron C, et al. Precision Medicine Approach Based on Molecular Alterations for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from the MM-EP1 Study. *Cancers*. 2023; 15(5): 1508. doi:10.3390/cancers15051508.
3. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, et al. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Advances in Hematology*. 2017; 2017: 4812637. doi:10.1155/2017/4812637.
4. Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(17): 1928–1937. doi:10.1200/JCO.19.02515.
5. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(2): 142–152. doi:10.1056/NEJMoa1411321.
6. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017; 130(24): 2610–2618. doi:10.1182/blood-2017-06-791228.
7. Hosen N. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. *International Journal of Hematology*. 2020; 111(4): 530–534. doi:10.1007/s12185-020-02827-8.
8. Khanam R, Ashruf OS, Waqar SHB, et al. The Role of Bispecific Antibodies in Relapsed Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Antibodies (Basel, Switzerland)*. 2023; 12(2): 38. doi:10.3390/antib12020038.
9. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*. 2020; 10(9): 1–10. doi:10.1038/s41408-020-00359-2.
10. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, et al. Myeloma in the Real World: What Is Really Happening? *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017; 17(3): 133-144.e1. doi:10.1016/j.clml.2016.12.002.
11. Jeon M, Kaufman C, Rabe-Hesketh S. Monte Carlo local likelihood approximation. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2019; 20(1): 164–179. doi:10.1093/biostatistics/kxx070.
12. Kaiser MF, Hall A, Walker K, et al. Depth of response and minimal residual disease status in ultra high-risk multiple myeloma and plasma cell leukemia treated with daratumumab, bortezomib, lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (Dara-CVRd): Results of the UK optimum/MUKnine trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15_suppl): 8001–8001. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8001.
13. Yashar D, Spektor TM, Martinez D, et al. A phase 2 trial of the efficacy and safety of elotuzumab in combination with pomalidomide, carfilzomib and dexamethasone for high-risk relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2022; 63(4): 975–983. doi:10.1080/10428194.2021.2005044.
14. Leyppoldt LB, Besemer B, Asemissen AM, et al. Isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma: interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial. *Leukemia*. 2022; 36(3): 885–888. doi:10.1038/s41375-021-01431-x.
15. Zhou X, Ruckdeschel A, Peter J, et al. Salvage therapy with “Dara-KDT-P(A)CE” in heavily pretreated, high-risk, proliferative, relapsed/refractory multiple myeloma. *Hematological Oncology*. 2022; 40(2): 202–211. doi:10.1002/hon.2949.
16. Weisel K. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Patients with High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Planned Interim Analysis of the GMMG-Concept Trial. *ASH*: 2022.

17. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *British Journal of Haematology*. 2016; 173(5): 731–741. doi:10.1111/bjh.13994.
18. Mosquera Orgueira A, González Pérez MS, Díaz Arias JÁ, et al. Survival prediction and treatment optimization of multiple myeloma patients using machine-learning models based on clinical and gene expression data. *Leukemia*. 2021; 35(10): 2924–2935. doi:10.1038/s41375-021-01286-2.
19. Zheng B, Yi K, Zhang Y, et al. Multi-omics analysis of multiple myeloma patients with differential response to first-line treatment. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023. doi:10.1007/s10238-023-01148-4. doi:10.1007/s10238-023-01148-4.
20. Settino M, Arbitrio M, Scionti F, et al. MMRF-CoMMpass Data Integration and Analysis for Identifying Prognostic Markers. *Computational Science – ICCS 2020*. 2020; 12139: 564–571. doi:10.1007/978-3-030-50420-5_42.
21. Лучинин АС. Искусственный интеллект в гематологии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022; 15(1): 16–27. doi:10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27.
22. van Beurden-Tan CHY, Sonneveld P, Groot CAU. Multinomial network meta-analysis using response rates: relapsed/refractory multiple myeloma treatment rankings differ depending on the choice of outcome. *BMC cancer*. 2022; 22(1): 591. doi:10.1186/s12885-022-09571-8.

Предварительная версия статьи