



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Модель прогнозирования прогрессирования солидной опухоли на фоне лекарственной терапии с применением методов искусственного интеллекта

А.В. Новик, к.м.н.^{1,2}, Д.В. Гирдюк¹, Т.Л. Нехаева, к.м.н.¹, Н.В. Емельянова¹,
Н.А. Ефремова¹, Д.Х. Латипова, к.м.н.^{1,2}, А.И. Семенова, к.м.н.¹,
Г.М. Телетаева, к.м.н.¹, С.А. Проценко, д.м.н.¹, И.А. Балдуева, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

Для цитирования: Новик А.В., Гирдюк Д.В., Нехаева Т.Л. и др. Модель прогнозирования прогрессирования солидной опухоли на фоне лекарственной терапии с применением методов искусственного интеллекта. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 6–13.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-6-13

Поиск биомаркеров, особенно динамических, по-прежнему актуален при проведении современной противоопухолевой иммунотерапии. На основе клинических и иммунологических факторов нами создана модель, позволяющая прогнозировать прогрессирование солидной опухоли в ближайшие три месяца на фоне лечения.

Материал и методы. В исследование были включены больные с иммуногенными (295 с меланомой, 81 с раком почки) и неиммуногенными (47 с саркомой мягких тканей, 26 с колоректальным раком), а также с первично-множественными опухолями (29), у которых иммунологическая оценка проводилась до (23,5%), на фоне (58,3%) и по завершении (18,2%) лечения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в тренировочную (1682 оценки иммунной системы) и контрольную (616 оценок) группы. Проанализированы иммунологические (содержание Т-, В- и НК-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов) и клинические (возраст, пол, заболевание, стадия, мутационный статус, ответ на лечение, длительность заболевания и лечения, характер предшествующего лечения) факторы. На основании анализа указанных факторов с использованием градиентного бустинга CatBoost разработана модель для прогнозирования прогрессирования опухоли в ближайшие три месяца. Влияние результатов прогнозирования на показатели общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) оценивалось с использованием методов Каплана – Мейера и Кокса.

Результаты. Площадь под кривой ошибок полученной модели составила 0,801.

При прогнозе прогрессирования заболевания по данным модели его частота увеличивалась с 37,5 до 62,0%, вероятность ответа на терапию снизилась с 37,5 до 8,4% ($p = 0,016$). Предполагаемое прогрессирование заболевания не добавляло дополнительной информации к известным прогностическим факторам ОВ. Однако оно служило независимым фактором риска прогрессирования процесса (относительный риск – 2,204, $p = 0,011$). Ложноположительные результаты позволили выделить среди пациентов, ответивших на терапию, группу с неблагоприятным течением заболевания (медиана ОВ – 16 месяцев, ВДП – 6 месяцев). При истинно отрицательном результате наблюдалось повышение ОВ до 61 месяца, ВДП до 18 месяцев ($p = 0,03$). Возможность улучшения прогноза при смене терапии была независимым фактором прогноза ВДП ($p < 0,001$). Модель также позволяла выделить больных с повышенной ОВ при прогрессировании заболевания ($p = 0,033$).

Вывод. Построенная модель прогнозирования прогрессирования процесса предоставляет дополнительную клинически значимую информацию. Целесообразно проспективное тестирование данного подхода.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, иммунный статус, прогнозирование, искусственный интеллект



Введение

Иммунотерапия является одним из основных методов системного лечения злокачественных опухолей. Однако в ряде случаев наблюдается развитие как первичной, так и вторичной резистентности к лечению [1]. Известные паттерны резистентности обуславливают поиск прогностических и предиктивных биомаркеров для повышения эффективности терапии.

Общность и универсальность механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа [2] позволяют изучать их при широком спектре опухолей и использовать единые подходы к лечению.

Определение субпопуляций клеток иммунной системы в периферической крови – один из подходов, применяемый для поиска предиктивных и прогностических маркеров. Системный иммунный ответ наряду с локальным является важной частью иммунограммы злокачественной опухоли [3]. Через кровь активированные иммунные клетки попадают в ткани, где реализуют свои эффекторные функции. Таким образом, развитие системного иммунного ответа, защищающего от системного опухолевого процесса, может быть определено по образцу периферической крови. Полученный образец в силу своего происхождения будет усредненным и случайным.

Цель исследования – разработать модель прогнозирования прогрессирования опухоли в ближайшие три месяца от момента оценки состояния иммунной системы с использованием как клинических, так и иммунологических параметров и оценить возможности ее применения в клинической практике.

Материал и методы

В исследование были включены больные с иммуногенными, неиммуногенными, а также с первично-множественными опухолями. Так, число участников с меланомой составило 295, раком почки – 81, саркомой мягких тканей – 47, колоректальным раком – 26, множественными опухолями – 29. Все они получали лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова в рамках различных научно-исследовательских проектов.

Критерии включения:

- ✓ проведение системного медикаментозного лечения по показаниям;
- ✓ наличие оценки состояния иммунной системы (иммунного статуса) до, во время и после лечения.

Для разработки модели отобраны 2298 иммунных статусов. Данные для обучения и тестирования случайным образом (с фиксированным начальным значением для генератора псевдослучайных чисел в целях воспроизводимости результатов) были разделены в соотношении 3:1.

Характеристика больных в обучающей и тестовой группах представлена в табл. 1.

Для построения модели прогнозирования использовались такие клинические параметры, как вид заболевания, стадия, прогностическая группа заболевания, пол, возраст пациентов, время от начала терапии и от постановки диагноза, проводимое лечение. В качестве иммунологических параметров использовали тесты первого уровня, а именно определение значений лимфоцитов, Т-, В- и НК-лимфоци-

Таблица 1. Характеристики больных в обучающей и контрольной группах, использованные для построения модели

Показатель	Обучающая группа	Тестовая группа
Количество иммунных статусов, абс. (%)	1682 (100)	616 (100)
Количество больных, абс.	354	124
Количество (диапазон) иммунных статусов у одного больного, абс.	5 (1–39)	5 (1–30)
Заболевания, абс. (%):		
■ меланома	1040 (61,8)	359 (58,3)
■ саркома мягких тканей	212 (12,6)	79 (12,8)
■ почечноклеточный рак	257 (15,3)	127 (20,6*)
■ колоректальный рак	39 (2,3)	17 (2,8)
■ первично-множественные опухоли	134 (8,0)	34 (5,5*)
Стадия, абс. (%):		
■ первая	75 (4,5)	24 (3,9)
■ вторая	133 (7,9)	51 (8,3)
■ третья	452 (26,9)	181 (29,4)
■ четвертая	1022 (60,8)	360 (58,4)
Лечение, абс. (%):		
■ адьювантное	691 (41,1)	269 (43,7)
■ самостоятельное	991 (58,9)	347 (56,3)
Прогностическая группа, абс. (%):		
■ благоприятная	325 (19,3)	113 (18,3)
■ промежуточная/неопределенная	722 (42,9)	298 (48,4*)
■ неблагоприятная	635 (37,8)	205 (33,3*)
Пол, абс. (%):		
■ муж.	940 (55,9)	312 (50,6*)
■ жен.	742 (44,1)	304 (49,4*)
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (23–85)	53 (21–86)
Медиана длительности заболевания, мес.	25	21
Прогрессирование в течение трех месяцев, абс. (%)	566 (33,7)	177 (28,7*)
Время оценки иммунного статуса, абс. (%):		
■ до лечения	405 (24,1)	134 (21,8)
■ на фоне терапии	989 (58,8)	351 (57,0)
■ по окончании лечения	288 (17,1)	131 (21,3*)
Проведенное лечение, абс. (%):		
■ ипилимумаб	229 (13,6)	69 (11,2)
■ пембролизумаб, ниволумаб	47 (2,8)	8 (1,3*)
■ генно-модифицированные вакцины	236 (14,0)	76 (12,3)
■ дендритноклеточные вакцины	502 (29,8)	250 (40,6*)
■ монохимиотерапия	45 (2,7)	14 (2,3)
■ немодифицированные вакцины	248 (14,7)	90 (14,6)
■ полихимиотерапия	107 (6,4)	15 (2,4*)
■ ингибиторы тирозинкиназ	26 (1,5)	9 (1,5)
■ хирургическое вмешательство	66 (3,9)	41 (6,7*)
■ химиоиммунотерапия	57 (3,4)	15 (2,4)
■ цитокины	68 (4,0)	16 (2,6)
■ другое	51 (3,0)	13 (2,1)

* Различия в группах значимы при $p < 0,05$.

тов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса.

Для построения модели применяли модель машинного обучения на основе градиентного бустинга, представляющего собой ансамбль деревьев решений. Моделирование производили с помощью языка программирования Python 3.7. В качестве бинарного классификатора выбрана

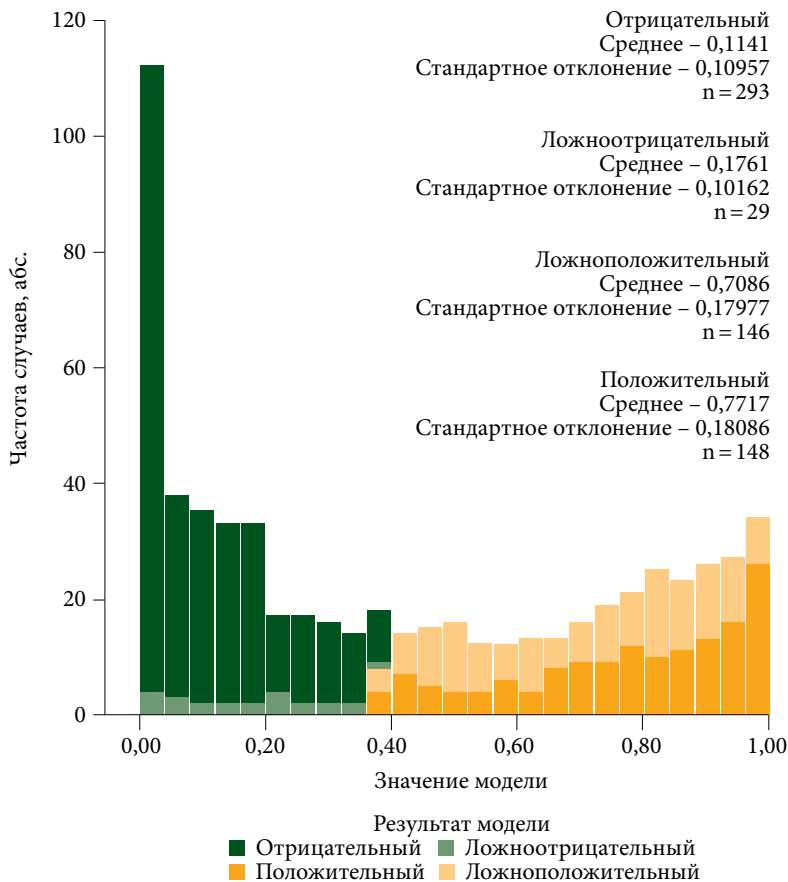


Рис. 1. Связь значений модели и прогрессирования заболевания в течение ближайших трех месяцев

модель градиентного бустинга, реализованная в CatBoost [4] (<https://github.com/catboost/catboost>), метрики оптимизации – площадь под кривой ошибок (Receiver Operating Characteristic Area Under the Curve, ROC AUC). С целью подбора гиперпараметров модели (количество деревьев, их глубина, скорость обучения и параметр регуляризации модели) использовали Hyperopt [5] (<https://github.com/hyperopt/hyperopt>) и кросс-валидацию: исходная тренировочная часть пять раз случайным образом разбивалась на тренировочную и валидационную в соотношении 3:1 таким образом, чтобы все наблюдения от одного больного попадали только в одну из частей.

Модель обучали на всем исходном тренировочном множестве, после чего использовали для предсказания на тестовом множестве. Важность признаков оценивалась самой моделью. Окончательное тестирование модели проводили на наборе найденных гиперпараметров. Визуализация ROC-кривой и оценка важности признаков проводились с помощью Matplotlib [6].

Результаты

В ходе анализа и валидации был сформирован ансамбль деревьев решений, который оценивал вероятность прогрессирования в ближайшие три месяца. Для определения оптимальной точки отсечения был применен метод Йодена. Оптимальной точкой отсечения принято значе-

ние 0,3812. Все превышающие его значения считались положительными.

Эффективность прогнозирования в отношении отсутствия прогрессирования в течение ближайших трех месяцев составила 87% (истинно отрицательные), наличия прогрессирования – 52% (истинно положительные). Чувствительность метода – 73% (рис. 1). Общая диагностическая точность – 73%. ROC AUC достигала 80,15%.

К иммунологическим характеристикам, вошедшим в модель, помимо уровня лимфоцитов и их основных субпопуляций (Т-, В- и NK-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов) были отнесены определенные типы иммуноопосредованных нежелательных явлений в соответствии с предложенной нами классификацией, основанной на механизме их возникновения.

Необходимо отметить, что параметры иммунного статуса были наиболее важными для определения риска прогрессирования процесса.

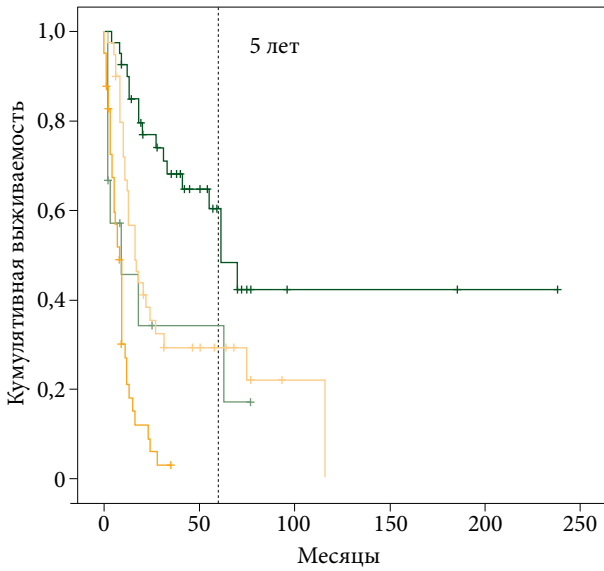
Уровни Т-, В- и NK-клеток имели сопоставимое прогностическое значение. При этом в обеих моделях значимость уровней Т- и NK-клеток превосходила значимость текущей стадии заболевания.

Значимыми факторами модели также были вид и тип планируемого лечения, возможность использования комплексного подхода.

Для определения прогностической ценности модели оценена общая выживаемость (ОВ) пациентов. Положительными считались результаты при вероятности прогрессирования заболевания более 38,12% и времени до прогрессирования (ВДП) от используемой оценки состояния иммунной системы менее трех месяцев, ложноположительными – при вероятности прогрессирования более 38,12% и ВДП более трех месяцев, отрицательными – при вероятности прогрессирования менее 38,12% и ВДП более трех месяцев, ложноотрицательными – при вероятности прогрессирования менее 38,12% и ВДП менее трех месяцев.

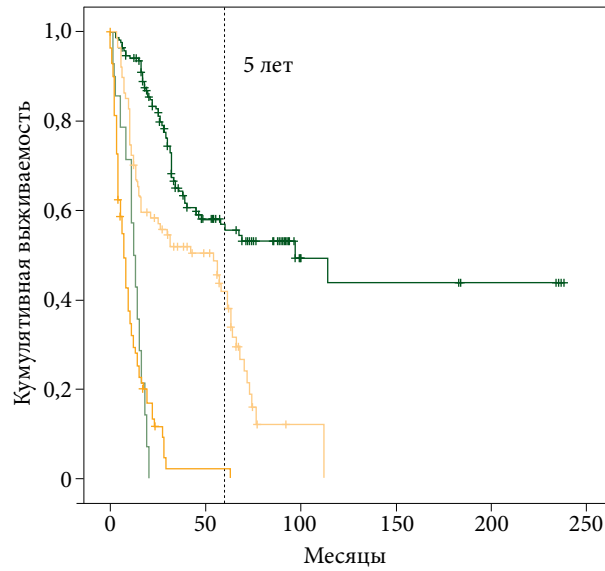
Результаты однофакторного анализа ОВ в зависимости от результатов прогнозирования представлены на рис. 2–4. Анализ ОВ и ВДП (результаты не представлены) показал, что ложноположительный результат имеет самостоятельное прогностическое значение и позволяет выделить среди отвечающих на терапию группу пациентов со значительно худшим прогнозом, для которых, вероятно, потребуются коррекция лечебной тактики. Так, при ложноположительном результате медиана ВДП составляла шесть месяцев, при отрицательном – 18 месяцев. В данных группах медианы ОВ оказались равными 16 и 61 месяцам соответственно. Ложноотрицательный результат не позволял определить группу больных, отличающуюся по выживаемости от пациентов с положительным результатом. Все проведенные сравнения были значимы при Log-rank $p < 0,00001$.

Проанализирована также частота расхождения результатов прогнозирования с фактическим результатом лечения в зависимости от анализа иммунного статуса до, во время и по завершении терапии. Установлено, что частота истинно отрицательных результатов увеличивалась – от 30,6% до лечения, 48,1% на фоне терапии и до 63,4% после лечения. В группе завершивших лечение частота



- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

Рис. 2. Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен до начала терапии, в зависимости от результата прогнозирования

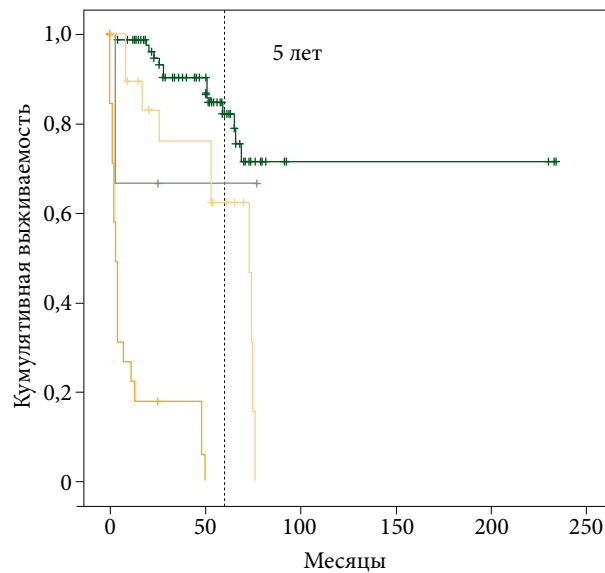


- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

Рис. 3. Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен во время лечения, в зависимости от результата прогнозирования

ложноположительных результатов сократилась почти в два раза ($p = 10^{-5}$). Полученные данные свидетельствуют о большей точности модели в прогнозировании прогрессирования в процессе лечения и по его окончании. Различий в других вариантах ответа выявлено не было. В качестве фактора прогноза эффективности лечения был оценен результат классификации модели. При сравнении положительного результата модели, под которым понималось значение более 0,3812 (38,12%) по данным иммунного статуса, оцененного до лечения, выявлена статистически значимая связь между ответом на лечение и результатами прогнозирования ($p = 0,016$). При высокой вероятности прогрессирования заболевания по результатам интерпретации модели в 62,0% случаев наблюдалось прогрессирование процесса, в 29,6% – его стабилизация. При низкой вероятности прогрессирования заболевания по результатам прогнозирования вероятность указанных выше состояний составила 37,5 и 25% случаев соответственно. Частота объективного ответа на терапию при высокой вероятности прогрессирования достигла 8,4%, при низкой – 37,5% ($p < 0,05$).

Для оценки независимой прогностической значимости результатов модели мы оценили связь результата с показателями ОВ и ВДП в многофакторной модели у больных меланомой как наибольшей из групп. Модель была стратифицирована по типу лечения – адъювантное и самостоятельное. Анализировались как качественный, так и количественный результаты модели и их связь с типом лечения. Результат прогнозирования не добавил новой информации при учете известных фак-



- Отрицательный прогноз
- Ложноотрицательный прогноз
- Ложноположительный прогноз
- Положительный прогноз
- + Отрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноотрицательный прогноз (цензурированные)
- + Ложноположительный прогноз (цензурированные)
- + Положительный прогноз (цензурированные)

Рис. 4. Общая выживаемость больных, иммунный статус которых был оценен по завершении терапии, в зависимости от результата прогнозирования



Таблица 2. Сравнение показателей общей выживаемости и времени до прогрессирования у больных в зависимости от возможности изменения результата прогноза модели

Время анализа	Результат подбора параметров	Время до прогрессирования			Общая выживаемость			
		Медиана, мес.	p (Log-rank)	95% ДИ	Медиана, мес.	p (Log-rank)	95% ДИ	
До лечения	Прогрессирование при всех вариантах	2	$1,7 \times 10^{-5}$	1,3–2,7	10	$2,4 \times 10^{-6}$	8,3–11,7	
	Улучшение возможно	3		0,7–5,3			13	6,127–19,900
	Клинический эффект при всех вариантах	8		0,9–15,1			61	39,1–82,9
Во время лечения	Прогрессирование при всех вариантах	2	$7,3 \times 10^{-25}$	1,2–2,8	12	$1,5 \times 10^{-16}$	9,6–14,4	
	Улучшение возможно	3		1,6–4,4			22	7,2–36,8
	Клинический эффект при всех вариантах	25		–			67	26,7–107,3
После лечения	Прогрессирование при всех вариантах	0	$9,7 \times 10^{-16}$	–	3	$1,5 \times 10^{-14}$	0,9–5,1	
	Улучшение возможно	5		2,1–7,9			48	17,5–78,5
	Клинический эффект при всех вариантах	НД		–			НД	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнута; «–» – невозможно рассчитать.

торов прогноза ОВ ($p > 0,05$). Однако при анализе ВДП выявление признаков прогрессирования заболевания по данным модели признано статистически значимым независимым фактором, увеличивающим риск прогрессирования в 2,204 раза ($p = 0,011$).

Для оценки возможности подбора метода лечения проведен ряд анализов. Прежде всего была изучена возможность улучшения результата прогноза и значимость этой возможности для ОВ и ВДП. При однофакторном анализе ОВ и ВДП выявлено, что у пациентов с низкой вероятностью прогрессирования вне зависимости от лечения был значительно лучший прогноз, чем у пациентов с высокой его вероятностью ($p < 0,0001$). Группа пациентов, у которых была возможность улучшения результатов лечения, отличалась от группы пациентов с прогрессированием заболевания до лечения и практически не отличалась от них при оценке прогноза на фоне и после окончания лечения. Медианы ОВ и ВДП, а также результаты сравнения этих показателей представлены в табл. 2.

При проведении многофакторного анализа выживаемости с использованием всех возможных параметров модели значимыми оказались только возможность улучшения результатов лечения ($p = 3 \times 10^{-24}$) и наибольший разброс результатов при подборе методов терапии в зависимости от прогноза модели ($p = 0,001$). С увеличением этих параметров риск смерти возрастал.

Для определения возможности прогнозирования ранней смены терапии или раннего возобновления наблюдения из тестовой группы были отобраны пациенты с достигнутым эффектом на фоне лечения. После этого была оценена ОВ в зависимости от полученного качественного результата модели и построены модели пропорциональных рисков Кокса, включавшие все доступные клинические параметры.

При анализе ОВ с помощью метода Каплана – Майера у пациентов, у которых не прогнозировалось прогрессирование заболевания в ближайшие три месяца, были значительно лучшие показатели по сравнению с больными, у которых прогрессирование было вероятным в ближайшее время, – медиана 18 и 8 месяцев соответственно ($\text{Log-rank } p = 0,03$).

Таким образом, использование модели позволяет своевременно изменять лечебную тактику во время или после завершения терапии, то есть отменять или возобновлять терапию, не дожидаясь прогрессирования, и избегать роста опухолевой нагрузки.

Сравнение результатов прогнозирования при продолжении или прерывании терапии в момент оценки иммунного статуса показало, что во втором случае числовые значения были сопоставимы с выбранной точкой отсечения. Как следствие, были выделены четыре группы:

- 1) больные, у которых вне зависимости от проведения или приостановки терапии не прогнозировалось прогрессирование;
- 2) пациенты, у которых прогрессирование прогнозировалось вне зависимости от продолжения терапии;
- 3) пациенты, которые теряли достигнутый эффект при прекращении лечения;
- 4) больные, у которых результат прогнозирования был лучше при завершении лечения.

Общая выживаемость и время до прогрессирования в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии представлены на рис. 5 и 6. При сравнении полученных результатов прогноза при остановке лечения они оказались не хуже, чем при продолжении терапии, у 32,5% пациентов. Кроме того, данная группа характеризовалась лучшими показателями не только ОВ (медиана 25 против 5 месяцев, $\text{Log-rank } p = 10^{-5}$), но и ВДП ($p = 2 \times 10^{-9}$).



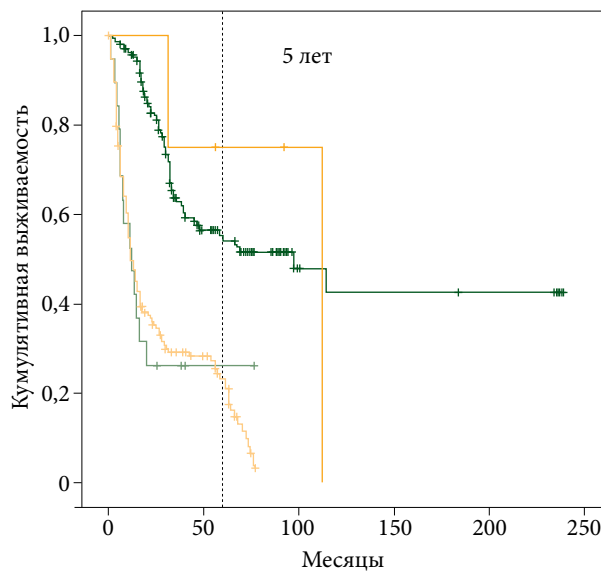
Сопоставление полученных значений с точкой отсечения продемонстрировало, что только у 5,4% пациентов прогнозировалась утрата эффекта терапии в случае ее остановки. Количество больных, у которых вне зависимости от лечения эффект сохранялся или терялся, было одинаковым – по 46,7%. Важно отметить, что в данной популяции как ОВ, так и ВДП существенно различались. При этом выживаемость больных, у которых по завершении лечения в момент оценки иммунного статуса утрачивался эффект терапии, не отличалась от выживаемости пациентов, у которых утрата эффекта ожидалась в любом случае.

Нами выявлено четыре случая, при которых результат прогнозирования был лучше при остановке терапии, чем при ее продолжении. Во всех этих случаях пациенты получали вакцинотерапию. Двое из них – генно-модифицированные вакцины в лечебном режиме, один – немодифицированные вакцины в адъювантном режиме, еще один – дендритноклеточные вакцины в аналогичном режиме.

Обсуждение

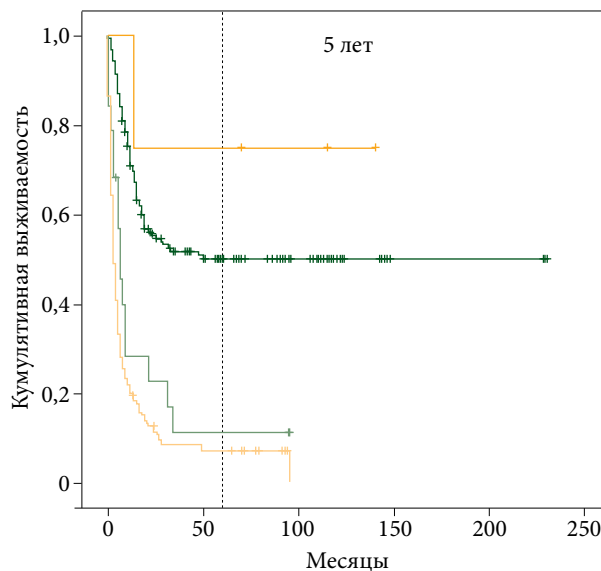
С одной стороны, большое количество участников иммунологических взаимодействий и производимых ими регуляторных молекул (цитокинов, хемокинов, поверхностных и растворимых рецепторов к различным факторам) делает практически невозможным выбор ключевого, независимого фактора. С другой стороны, значительная связь всех параметров иммунной системы [7] облегчает определение ее состояний, или иммунологического диагноза. Использование разных наборов факторов способно существенно снизить проблему неполноты отдельных наблюдений. В ряде исследований была продемонстрирована корреляция системных и локальных параметров иммунного ответа [8–10]. Следовательно, для прогноза может потребоваться меньше иммунологических данных. В последнее время для построения многомерных моделей используются различные технологии машинного обучения. В нашем исследовании был применен ансамбль деревьев решений, успешно применяющийся во многих областях онкологии [11–13]. Несмотря на то что метод затрудняет оценку внутренних связей между факторами, он позволяет точнее решать поставленную практическую задачу, преодолевая ряд препятствий, описанных ранее, в том числе обусловленных обилием возможных показателей.

В ходе нашего исследования было обнаружено, что увеличение числа факторов в модели прогнозирования ухудшает ее работу и точность. В итоговом результате в модель вошло содержание основных субпопуляций иммунных клеток, что позволило охарактеризовать состояние иммунной системы с точностью, не уступающей и даже превышающей точность геномных методов, оценивающих успешность иммунотерапии [14]. Аналогичный вывод был сформулирован при построении математической модели работы иммунной системы. Было показано, что сложные модели менее воспроизводимы [15]. Различные практически ориентированные исследования, использующие номограммы для определения прогноза, также подтвердили возможность успешного прогнозирования течения заболевания с использованием ограниченного



- Сохранение эффекта при остановке
- Утрата эффекта при остановке
- Утрата эффекта вне зависимости от лечения
- Усиление эффекта при остановке
- + Сохранение эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта вне зависимости от лечения (цензурированные)
- + Усиление эффекта при остановке (цензурированные)

Рис. 5. Общая выживаемость в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии



- Сохранение эффекта при остановке
- Утрата эффекта при остановке
- Утрата эффекта вне зависимости от лечения
- Усиление эффекта при остановке
- + Сохранение эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта при остановке (цензурированные)
- + Утрата эффекта вне зависимости от лечения (цензурированные)
- + Усиление эффекта при остановке (цензурированные)

Рис. 6. Время до прогрессирования в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии



числа иммунологических тестов [16, 17]. Точность их прогнозирования сопоставима с точностью прогнозирования нашей модели.

На сегодняшний день вопрос оптимальной продолжительности терапии остается трудноразрешимым. Результаты ранее проведенных исследований интерлейкина 2, ипилиумаба и инфильтрации опухоли лимфоцитами свидетельствовали о возможности сохранения эффекта терапии более пяти лет при однократном или очень коротком по времени воздействии [18]. Анализ результатов лечения больных, преждевременно прекративших прием анти-PD-1-препаратов, позволил предположить не только отсутствие его отрицательного эффекта, но и дополнительные преимущества в виде отсутствия необходимости терапии и развития новых нежелательных явлений [19–22]. Кроме того, в некоторых клинических исследованиях не подтвержден дополнительный эффект от продолжения лечения [23]. Известно, что прекращение терапии у некоторых пациентов приводит к прогрессированию процесса. Однако установлены лишь клинические факторы такого прогноза, что не позволяет уверенно принимать решение о прекращении или продолжении терапии [24, 25].

Представленный нами инструмент прогнозирования помогает более точно оценить роль прекращения или продолжения терапии. Кроме того, с его помощью можно выделить группы пациентов, у которых эффект терапии

будет утрачен в ближайшее время вне зависимости от продолжения или прекращения текущего лечения. Это отличает его от других методов, в частности излучающих биомаркеров, таких как циркулирующая опухолевая ДНК [26]. Важно подчеркнуть, что наша модель прогнозирования позволяет предположить достижение стабильного состояния с использованием разных методов лечения на основании иммунных и клинических параметров, то есть на индивидуальном уровне, что делает возможным использование ее для принятия решения в каждой конкретной клинической ситуации. Это выгодно отличает наш подход от анализа риска рецидива, который подтверждает вероятность достижения излечения через несколько лет, но не может быть использован для планирования терапии у конкретного больного [27]. Наша модель также позволяет своевременно принимать решение о возобновлении терапии, как следствие, сохранить достигнутый эффект и обеспечить достаточную эффективность реиндукции терапии, которая на сегодняшний день достигается не у всех пациентов [25].

Вывод

Построенная модель прогнозирования прогрессирования заболевания предоставляет значимую информацию, которая может быть использована в различных клинических ситуациях. Целесообразно проспективное тестирование данного подхода. ☺

Литература

1. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (Suppl. 3): S347–S351.
2. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. Фарматека. 2018; 7: 10–18.
3. Blank C.U., Naanen J.B., Ribas A., Schumacher T.N. CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science.* 2016; 352 (6286): 658–660.
4. Dorogush A.V., Ershov V., Gulin A. CatBoost: gradient boosting with categorical features support. *ArXiv.* 2018 // <https://arxiv.org/abs/1810.11363>.
5. Bergstra J., Yamins D., Cox D.D. Making a science of model search: hyperparameter optimization in hundreds of dimensions for vision architectures. Atlanta, GA, USA: *JMLR.org*, 2013.
6. Hunter J.D. Matplotlib: a 2D graphics environment. *Computing in Science and Engg.* 2007; 9 (3): 90–95.
7. Xu S., Yan J., Xu W., Wang Z. Increased serum IL-6 and soluble IL-6 receptor in breast cancer patients after radiotherapy are correlated with proportions of immune cells. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2019; 35 (8): 738–743.
8. Jan C.I., Tsai W.C., Harn H.J., et al. Predictors of response to autologous dendritic cell therapy in glioblastoma multiforme. *Front. Immunol.* 2018; 9: 727.
9. Lee K.H., Kim E.Y., Yun J.S., et al. The prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 938.
10. Tang Y., Li G., Wu S., et al. Programmed death ligand 1 expression in esophageal cancer following definitive chemoradiotherapy: prognostic significance and association with inflammatory biomarkers. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (4): 4988–4996.
11. Nahid A.-A., Kong Y. Involvement of machine learning for breast cancer image classification: a survey. *Comput. Math. Methods Med.* 2017; 2017: 3781951.
12. Basith S., Manavalan B., Shin T.H., et al. Evolution of machine learning algorithms in the prediction and design of anticancer peptides. *Curr. Protein. Pept. Sci.* 2020; 21 (12): 1242–1250.
13. Duetz C., Bachas C., Westers T.M., van de Loosdrecht A.A. Computational analysis of flow cytometry data in hematological malignancies: future clinical practice? *Curr. Opin. Oncol.* 2020; 32 (2): 162–169.
14. Liu D., Schilling B., Liu D., et al. Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma. *Nat. Med.* 2019; 25 (12): 1916–1927.
15. Arabameri A., Asemani D., Hadjati J. A structural methodology for modeling immune-tumor interactions including pro- and anti-tumor factors for clinical applications. *Math. Biosci.* 2018; 304: 48–61.
16. Liu J.-S., Huang Y., Yang X., Feng J.-F. A nomogram to predict prognostic values of various inflammatory biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* 2015; 5 (7): 2180–2189.



17. Wang L., Dong T., Xin B., et al. Integrative nomogram of CT imaging, clinical, and hematological features for survival prediction of patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (6): 2958–2967.
18. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
19. Regan M.M., Lillian W., Rao S., et al. Treatment-free survival: a novel outcome measure of the effects of immune checkpoint inhibition – a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (35): 3350–3358.
20. Chen S., Zhang Z., Zheng X., et al. Response efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2021; 11: 562315.
21. Schadendorf D., Wolchok J.D., Hodi F.S., et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (34): 3807–3814.
22. Nardin C., Dalle S., Leccia M.T., et al. Long-term immune-related adverse events under PD-1 inhibitors: a multicenter prospective cohort study (MELBASE). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (Suppl. 15): 10057.
23. Postow M.A., Goldman D.A., Shoushtari A.N., et al. A phase II study to evaluate the need for > two doses of nivolumab + ipilimumab combination (combo) immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (Suppl. 15): 10003.
24. Jansen Y.J.L., Rozeman E.A., Mason R., et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (7): 1154–1161.
25. Pokorny R., McPherson J.P., Haaland B., et al. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2021; 9 (1): e001781.
26. Warburton L., Calapre L., Pereira M.R., et al. Circulating tumour DNA in advanced melanoma patients ceasing PD1 inhibition in the absence of disease progression. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (11): 3486.
27. Weber J.S., Kurt M., Edmondson-Jones M., et al. Mixture-cure modeling for resected stage III/IV melanoma in the phase III CheckMate 238 trial. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (Suppl. 5): V542.

Progression Prediction Model of a Solid Tumor Against the Background of Drug Therapy Using Artificial Intelligence Methods

A.V. Novik, PhD^{1,2}, D.V. GirDYuk¹, T.L. Nekhaeva, PhD¹, N.V. Emelyanova¹, N.A. Efremova¹, D.Kh. Latipova, PhD^{1,2}, A.I. Semenova, PhD¹, G.M. Teletaeva, PhD¹, S.A. Protsenko, PhD¹, I.A. Baldueva, PhD¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg Russia)

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Aleksey V. Novik, anovik@list.ru

Biomarkers finding, especially dynamic ones, is an unmet medical need in modern anticancer immunotherapy.

We trained a progression prediction model based on clinical features and peripheral immune system assessments for dynamic prognosis of disease progression in the nearest 3 month.

Material and methods. Patients with immunogenic (melanoma, 295, kidney cancer, 81), non-immunogenic (soft tissue sarcoma, 47, colorectal cancer, 26) and multiple primary tumors (29) with immunologic assessments before treatment (23.5%), on therapy (58.3%), and in follow-up after the treatment (18.2%) were randomly divided in 3:1 ratio to the training (1682 assessments of the immune status) and test (616 assessments) groups. Counts of lymphocytes, T-, B-, NK-cells, cytotoxic lymphocytes, T-helpers were used as immunologic parameters. Age, sex, disease, stage, therapy, mutational status, last response on treatment, disease and therapy duration, previous treatments were used as clinical ones. The model was trained to predict disease progression in the next three months using Catboost gradient boosting. We also studied the influence of model prediction on overall survival (OS) and time to progression (TTP) on the test dataset using the Kaplan – Meyer method and Cox regression.

Results. The ROC AUC value of the model was 0.801.

The model prediction of progression increased the probability of progressive disease from 37.5 to 62.0% and decreased the response rate from 37.5 to 8.4% (p = 0.016).

The model prediction did not add information over known prognostic factors for OS in the multifactorial model but was an independent prognostic factor for TTP (HR – 2.204, p = 0.011). False-positive results separate the group of patients with poor prognosis (OS – 16 months, TTP – 6 months) among patients with clinical benefit from patients with favorable prognosis (OS 61 months, TTP 18 months, p < 0.001), who had a truly negative model prediction (p = 0.03). The possibility of prognosis improvement with therapy change was an essential factor for OS and TTP prediction (p < 0.001). The model was useful in predicting higher OS in patients with disease progression (p = 0.033).

Conclusion. Our progression prediction model provides clinically useful information. Its utility should be tested in a prospective trial.

Key words: malignant tumors, immune status, prediction, artificial intelligence